



HAL
open science

Le lean management appliqué à la documentation opérationnelle dans une unité de production pharmaceutique

Doria Hammouche

► **To cite this version:**

Doria Hammouche. Le lean management appliqué à la documentation opérationnelle dans une unité de production pharmaceutique . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01528496

HAL Id: dumas-01528496

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01528496>

Submitted on 29 May 2017

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.

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 24 MAI 2017

PAR

HAMMOUCHE DORIA AMEL

NEE LE 13 DECEMBRE 1987 A ALGER (ALGERIE)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE

**LE LEAN MANAGEMENT APPLIQUE A LA
DOCUMENTATION OPERATIONNELLE DANS UNE
UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE**

JURY

Président du jury : Docteur Alain NICOLAY
Directeur de thèse : Professeur Véronique ANDRIEU
Membre du jury : Madame Alicia MAILHES

LISTE DES ENSEIGNANTS



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, M. Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	M. Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-
MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-
RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-
DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDET
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

A.H.U

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Diane BRAGUER

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Athanassios ILIADIS

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

Mme Suzanne MOUTERDE-
MONJANEL

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET
Mme Emmanuelle MANOS-
SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Hot BUN
M. Joseph CICCOLINI
Mme Raphaëlle FANCIULLINO

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD
M. Stéphane HONORÉ
Mme Caroline SOLAS-
CHESNEAU
Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U

PHARMACODYNAMIE

M. Philippe GARRIGUE

ATER

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE
Mme Ahlel BOUHLEL

CHARGES DE COURS A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le, 1er décembre 2015

REMERCIEMENTS

A Monsieur Alain NICOLAY et Madame Véronique ANDRIEU,

Qui me font l'honneur de présider et diriger cette thèse d'exercice. Merci pour votre disponibilité, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour la confiance que vous m'avez accordée dans l'élaboration de cette thèse.

A Madame Alicia MAILHES,

Que je remercie sincèrement pour son soutien, ses encouragements et sa disponibilité. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je garderai un très bon souvenir des moments passés ensemble à Notre Dame de Bondeville au Bloc 2, mais surtout de ton dynamisme, ta bonne humeur et ton professionnalisme. Enfin, merci tout simplement pour ton amitié sincère.

A Madame Claire LAFFITTE,

Ces quelques années passées en Normandie n'auraient pas eu le même charme si je ne te connaissais pas. Tu as toujours été là pour nous, Yassine et moi, comme une sœur, dans les bons et les durs moments. Un grand Merci pour tous les moments passés ensemble. Tu nous manqueras beaucoup, mais n'oublie pas que tu es la bienvenue à tout moment dans le Sud-Ouest.

A l'équipe de Notre-Dame-de-Bondeville,

Que je remercie pour leur accueil chaleureux, leur disponibilité et collaboration. Merci à **Olivier Gauteron** de m'avoir accueilli dans son équipe « Compliance Production VSR » et de m'avoir confié une grande responsabilité à travers ce projet stratégique pour le site de NDB. Ce fut une expérience très enrichissante qui m'a permis de me développer tant sur le plan professionnel que personnel. J'ai beaucoup apprécié l'esprit d'équipe qui s'est créé autour de ce projet et l'implication de tous dans l'atteinte d'un objectif commun.

A Monsieur TCHORELOFF,

A qui j'ai une sincère pensée en écrivant ces quelques mots. Je suis très reconnaissante pour son investissement et la qualité de ses enseignements dans le cadre du Master 2 « Responsabilités et management de la qualité dans les industries de santé » de la faculté de Pharmacie de Bordeaux.

Merci pour toutes les notions que vous m'avez inculqué et que j'espère me seront utiles tout au long de ma carrière.

A mes très chers et adorés parents,

Sans votre dévouement et sacrifice, je ne serais pas ce que je suis aujourd'hui. Merci pour tout ce que vous avez fait pour nous. Merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées, pour votre amour, vos encouragements et votre soutien pendant toutes ces années d'étude. J'espère en faire autant, à mon tour, pour mes enfants, et être une maman aussi exemplaire que les parents que vous avez été. Je vous aime très fort.

A ma sœur et mon frère adorés,

Merci pour votre soutien moral pendant ces longues années d'étude. Vous avez toujours su trouver les bons mots pour me faire rire et déstresser, surtout pendant les périodes de révision.

A mes grands-parents, ma famille et ma belle-famille,

Merci pour votre soutien et votre amour, je suis fière d'avoir une grande famille comme la vôtre.

A mon mari Yassine et notre petit ange Sarah,

Mes dernières pensées sont pour toi mon très cher mari et pour notre adorable Sarah.

Un grand merci pour toutes ces années durant lesquelles tu m'as soutenu et encouragé à m'épanouir dans mon orientation et mes opportunités professionnelles. Merci pour ta compréhension et ta patience, pour ta gentillesse, pour ton aide, mais surtout pour ton amour et pour le petit ange qui égaie notre vie depuis maintenant plus d'un an.

Ma très chère et adorée Sarah, tu m'as accompagné dans toutes les étapes de cette thèse, d'abord dans mon ventre puis dans ton berceau. Grâce à toi, j'ai trouvé le courage et la motivation d'avancer dans la rédaction de cette thèse et de la finir.

Dans quelques années, tu liras ces quelques mots ; je tenais donc à te remercier ma fille pour l'amour, le bonheur et l'affection que tu nous donnes tous les jours, et à te dire que tu es le plus beau des cadeaux que la vie m'ait offert car sans toi la vie n'aurait pas le même goût.

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES.CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	2
REMERCIEMENTS.....	8
TABLE DES MATIERES.....	11
TABLE DES ABREVIATIONS.....	13
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	14
INTRODUCTION.....	15
<i>PREMIERE PARTIE : EXIGENCES REGLEMENTAIRES ET QUALITE APPLICABLES A LA DOCUMENTATION SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE</i>	17
I. DEFINITION DE LA DOCUMENTATION	18
II. ATTENTES DES REFERENTIELS REGLEMENTAIRES ET QUALITE CONCERNANT LA DOCUMENTATION OPERATIONNELLE SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE	20
1. LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION FRANÇAISE (ANSM).....	20
2. LA NORME ISO 9001.....	24
3. L'ICH GUIDELINE - ICH Q10.....	29
4. LES CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICES - 21 CFR (FDA).....	31
III. LES DIFFERENTS TYPES DE DOCUMENTS SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE	33
IV. INTERET DE LA DOCUMENTATION SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE	36
1. TRAÇABILITE.....	37
A) ENREGISTREMENT.....	38
B) INTERGRITE DES DONNEES.....	39
<i>DEUXIEME PARTIE : SYSTEME DOCUMENTAIRE SUR LE SITE DE NOTRE-DAME-DE-BONDEVILLE ET CONTEXTE DU PROJET</i>	43
I. ORGANISATION DU SITE DE NOTRE-DAME-DE-BONDEVILLE	44
II. PRESENTATION DU SYSTEME DOCUMENTAIRE SUR LE SITE DE NOTRE-DAME-DE- BONDEVILLE	46
III. CONTEXTE DOCUMENTAIRE ACTUEL SUR LE SITE DE NOTRE-DAME-DE-BONDEVILLE	53
1. CONTEXTE SUITE AU RACHAT DU SITE.....	53

2.	ETAT DES LIEUX DE LA DOCUMENTATION AU SEIN DE LA VALUE STREAM REMPLISSAGE	54
IV.	MESURES ENTREPRISES SUR LE SITE DE NOTRE-DAME-DE-BONDEVILLE	57
1.	ENGAGEMENT DE LA DIRECTION	57
2.	OUTIL D’OPTIMISATION DE LA DOCUMENTATION AU SEIN DE LA VALUE STREAM REMPLISSAGE	59
A)	LEAN MANAGEMENT	59
B)	LEAN MANAGEMENT APPLIQUE AU SYSTEME DOCUMENTAIRE	63
TROISIEME PARTIE : EVALUATION DE L’EFFICACITE DU SYSTEME DOCUMENTAIRE : FACTEURS		
	INFLUENCANTS ET ENJEUX	69
I.	FACTEURS INFLUENCANT LA ROBUSTESSE DU SYSTEME DOCUMENTAIRE	70
1.	FACTEUR MAIN D’ŒUVRE : LE PERSONNEL ET L’ERREUR HUMAINE.....	72
2.	FACTEUR METHODE : LE PROCESSUS DE FABRICATION.....	73
3.	FACTEUR MILIEU : LE DESIGN DES LOCAUX ET EQUIPEMENTS.....	75
II.	ENJEUX DE MISE EN PLACE D’UNE DOCUMENTATION EFFICACE AU NIVEAU DE LA VSR.....	76
1.	CONFIGURATION DE LA NOUVELLE DOCUMENTATION SELON LES PRINCIPES DU « QUALITY BY DESIGN »	78
QUATRIEME PARTIE : OPTIMISATION DE LA DOCUMENTATION D’UNE UNITE DE PRODUCTION		
	PHARMACEUTIQUE « VALUE STREAM REMPLISSAGE »	82
I.	STRATEGIE DE MISE EN PLACE D’UNE DOCUMENTATION EFFICACE AU NIVEAU DE LA VSR :	
	APPROCHE OPERATIONNELLE	83
1.	CIBLE A COURT TERME	85
2.	CIBLE A MOYEN TERME.....	88
3.	CIBLE A LONG TERME.....	89
4.	MISE EN PLACE D’UNE DOCUMENTATION EFFICACE AU POSTE	91
A)	DEFINITION DU PERIMETRE DE TRAVAIL ET ANALYSE DE LA DOCUMENTATION	91
B)	DEFINITION DES ATTENTES DES UTILISATEURS	94
C)	REDACTION DES NOUVEAUX DOCUMENTS QUALITE	98
D)	REVUE DES NOUVEAUX DOCUMENTS QUALITE AVANT MISE EN APPLICATION	106
II.	ACCOMPAGNEMENT AU CHANGEMENT.....	107
	CONCLUSION.....	110
	TABLE DES ANNEXES	117
	RESUME	130
	SERMENT DE GALIEN.....	131

TABLE DES ABREVIATIONS

SMQ	Système de Management de la Qualité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
GMP	Good Manufacturing Practices
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
SQP	Système Qualité Pharmaceutique
ISO	International Organization for Standardization
PDCA	Plan, Do, Check, Act
ICH	International Conference on Harmonisation
cGMP	Current Good Manufacturing Practices
FDA	Food and Drug Administration
CFR	Code of Federal Regulations
NDB	Notre-Dame-De-Bondeville
QSSE	Qualité Santé Sécurité Environnement
GSK	GlaxoSmithKline
SLT	Site Leadership Team
OE	Operational Excellence
AQop	Assurance Qualité Opérationnelle
CAPA	Corrective Action / Preventive Action
KPI	Key Performance Indicators
SMED	Single Minute Exchange of Die
TPM	Total Productive Maintenance
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée
DDL	Dossier De Lot
DDC	Dossier De Campagne
SOP	Standard Operating Procedure
QbD	Quality By Design
PO	Process Order
5S	Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1	Importance de l'écrit dans la démarche Qualité
FIGURE 2	Evolution de la famille ISO9000 : version1994 vs version 2000
FIGURE 3	Système de management de la qualité
FIGURE 4	La pyramide documentaire du SMQ
FIGURE 5	Principe ALCOA
FIGURE 6	Historique du site de NDB
FIGURE 7	Organigramme de la direction du site de NDB
FIGURE 8	Activités Qualité et SSE ASPEN NDB
FIGURE 9	Pyramide documentaire ASPEN NDB
FIGURE 10	Cartographie du processus global de gestion du système documentaire sur le site de NDB- Modèle SIPOC
FIGURE 11	Le processus de réalisation : Gestion du système documentaire sur le site de NDB
FIGURE 12	Les intrants et les extrants du processus d'optimisation du système documentaire – Modèle IPO
FIGURE 13	Roue de DEMING
FIGURE 14	Complémentarité LEAN et SIX SIGMA
FIGURE 15	Causes d'entropie documentaire selon Micklewright – Auteur du « Lean ISO 9001 »
FIGURE 16	Positionnement du Lean Process en complément à la pyramide documentaire de l'ISO
FIGURE 17	Procédé de gestion classique du risque qualité
FIGURE 18	Tripartite ICH Q8, ICHQ9 et ICHQ10
FIGURE 19	Stratégie opérationnelle de mise en place d'une documentation efficace au niveau de la VSR
FIGURE 20	Méthode 5S
FIGURE 21	Méthodologie du projet « Revamping documentaire : Pilote Bloc 2 / ligne 12.3 »
FIGURE 22	Constats clés sur la documentation qualité de la ligne 12.3
FIGURE 23	Articulation entre les documents qualité
FIGURE 24	Etapes de la création des nouveaux modes opératoires
FIGURE 25	Courbe du changement

INTRODUCTION

En France, l'industrie du médicament a l'obligation légale de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de ses produits et cette responsabilité incombe au Pharmacien Responsable⁽¹⁾. Le médicament n'est pas un produit comme les autres, du fait de son usage à visée thérapeutique, il est soumis à une réglementation exigeante notamment en matière de qualité. Pour y répondre, les entreprises sont tenues de mettre en œuvre au sein de leur organisation un système performant d'assurance de la qualité. Cependant, elles tendent de plus en plus ces dernières années vers un système de management de la qualité (SMQ) pharmaceutique⁽²⁾. Ce dernier doit être compatible avec la culture de l'entreprise, basé sur une documentation adaptée, un personnel formé et impliqué, et doit être continuellement amélioré.

La documentation au sein d'une entreprise fait partie intégrante du système de management de la qualité. Elle contribue à la diffusion de la politique qualité de l'entreprise mais également à la description des différents processus de réalisation du produit et/ou service. Pour chaque lot de médicament fabriqué, les industriels doivent justifier de la maîtrise de la qualité du médicament et de sa conformité au dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ceci est réalisé à travers les documents opérationnels (procédures, modes opératoires ...) qui décrivent les processus de fabrication et de contrôle du produit, mais aussi des documents de traçabilité (dossier de lot, cahier de route, résultats du contrôle ..) qui apportent la preuve de la réalisation des opérations et la conformité aux spécifications fixées.

La problématique rencontrée aujourd'hui en industrie pharmaceutique est qu'elle produit énormément de documents conçus dans l'objectif de satisfaire une inspection réglementaire plutôt que de répondre aux besoins des utilisateurs. Il en découle une documentation lourde et non intuitive notamment pour l'opérateur de production qui se retrouve perdu au poste de travail (des procédures complexes et des dossiers de lot volumineux). Dans ce contexte, le taux d'erreur humaine devient assez important, et le système documentaire peu performant nécessite ainsi un réel besoin d'amélioration.

L'amélioration continue est un des huit principes⁽³⁾ du management de la qualité et est très recherchée voire indispensable dans le secteur du médicament. Le Lean management est certainement l'approche qui a le plus modifié le comportement qualité des entreprises ces dernières années.

Cette approche globale de l'amélioration de la qualité du produit et des services permet une meilleure satisfaction du client mais apporte également un accroissement de la rentabilité de l'entreprise. Il permet à ces dernières d'axer leurs objectifs sur l'optimisation de leur mode de fonctionnement.

Dans le cadre de cette thèse, nous allons vous présenter un projet d'amélioration continue portant sur l'optimisation de la documentation opérationnelle au sein d'une unité de production de formes stériles injectables.

Cette thèse s'articulera autour de quatre parties. Dans un premier temps, nous définirons les attentes des référentiels réglementaires et qualité en termes de documentation relative à un site de production pharmaceutique. Nous présenterons dans la deuxième partie le système documentaire existant sur le site de Notre-Dame-De-Bondeville, le contexte qui a initié ce projet et les mesures entreprises par la direction conduisant à l'application du concept Lean management. En troisième point, nous développerons les différents facteurs influençant l'efficacité du système documentaire et les enjeux définis pour la construction d'une documentation efficace. Enfin, nous finirons avec la partie pratique de cette thèse qui présente la stratégie suivie pour simplifier et optimiser la documentation opérationnelle d'une ligne de production pharmaceutique.

PREMIERE PARTIE :
EXIGENCES REGLEMENTAIRES ET QUALITE
APPLICABLES A LA DOCUMENTATION SUR UN SITE DE
PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

I. DEFINITION DE LA DOCUMENTATION

« Tout ce qui n'est pas écrit n'est que rumeur... »

Dans l'industrie pharmaceutique, la documentation tient une place fondamentale et obligatoire. C'est un pilier essentiel de la qualité.

Un document est défini comme un support d'information et l'information qu'il contient⁽⁴⁾ ; il est généralement enregistré de façon permanente, et tel qu'il puisse être lu par l'homme ou conçu par la machine.

Cinq éléments sont indispensables pour définir un document⁽⁵⁾ :

- l'objet « document » contient des **informations**
- les informations sont **structurées de manière lisible** par un homme ou une machine
- il repose sur un **support** transportable, reproductible, relativement stable
- il a une **finalité**
- il est **fini** en termes de contenu

Un document est donc un outil qui contient et véhicule des données et peut être présenté sous différentes formes : format papier, format informatique, photographie, bande magnétique,...etc.

Un système documentaire est constitué de l'ensemble des données ou informations, des documents et des enregistrements ayant une incidence sur la qualité des produits, la maîtrise des processus et le système qualité d'une entreprise. Ce sont des **documents internes** à l'entreprise, relatifs à son domaine d'activité, sa politique qualité et son engagement (manuel qualité, procédures, instructions de fabrication, documents de pilotage et documents d'enregistrement...etc.) mais aussi des **documents externes** qui permettent de prendre en compte les exigences et les évolutions externes à l'entreprise (contrats qualité fournisseurs).

Un système documentaire permet donc de formaliser le savoir-faire par la mise en place de documents simples mais précis qui vont remplacer la méthodologie habituelle basée principalement sur la transmission orale par une méthodologie écrite (Qui fait Quoi ? Où ? Quand ? Comment ?), tout cela afin d'assurer la pérennité de l'entreprise.

La définition du système documentaire consiste à :

- Fixer les objectifs et les limites du système

- Concevoir sa structure
- Définir les cycles de vie des différents types de documents
- Rédiger la procédure de maîtrise du système documentaire.

Les objectifs du système documentaire doivent être précisés. Ils permettent en particulier de fixer les limites du système mis en place. L'atteinte de ces objectifs sera vérifiée à travers les audits et les tableaux de bord de suivi.

L'élaboration des documents est une activité à **forte valeur ajoutée** au sein d'une entreprise de production pharmaceutique, du fait de l'obligation réglementaire à tracer toutes les activités réalisées (par exemple : toute opération de production et de contrôle, la formation du personnel, l'habilitation à une tâche ...etc.) mais également à justifier de la conformité des produits aux spécifications à travers les dossiers de lot de fabrication par exemple.

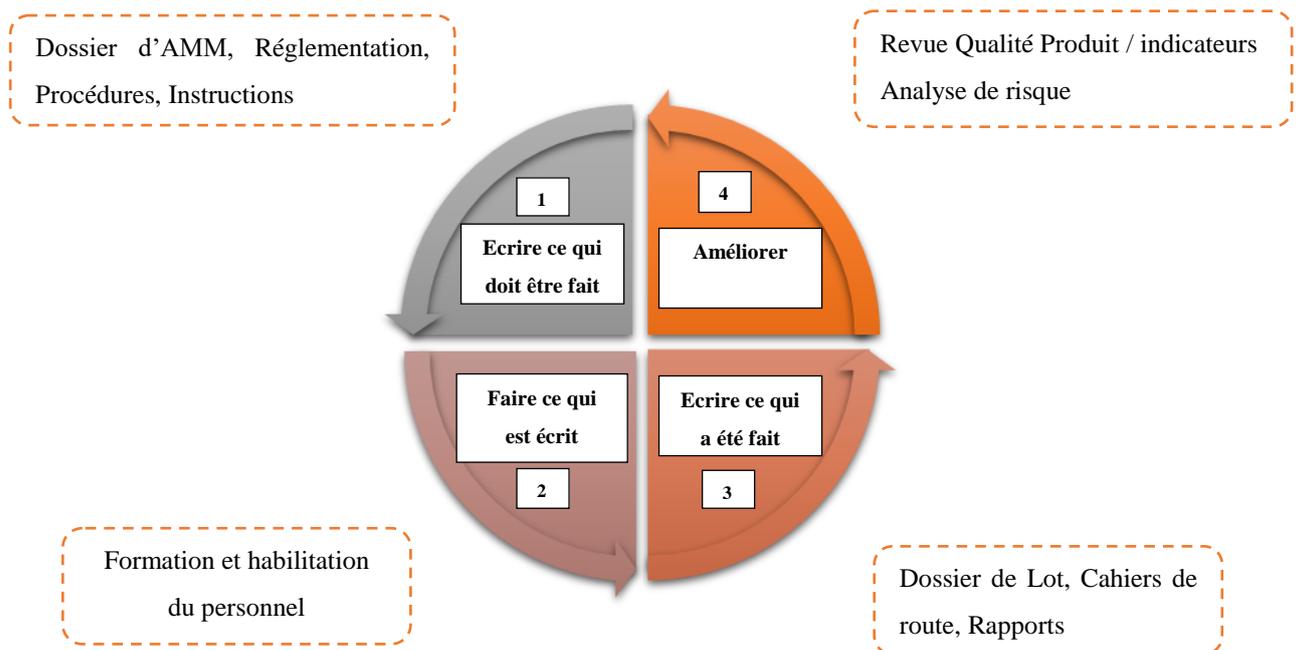


Figure 1 : Importance de l'écrit dans la démarche Qualité

II. ATTENTES DES REFERENTIELS REGLEMENTAIRES ET QUALITE CONCERNANT LA DOCUMENTATION OPERATIONNELLE SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

1. LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION FRANÇAISE (ANSM)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) françaises ont été mises en place en 1978. Il s'agit d'un texte réglementaire opposable issu des Good Manufacturing Practices (GMP) européennes transposées en droit français.

Ces bonnes pratiques sont le référentiel qualité appliqué par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), et comportent l'ensemble des exigences minimales à respecter afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Elles sont utilisées aussi bien lors des inspections réglementaires que lors de demandes d'autorisation de fabrication. Leur application est obligatoire pour tous les médicaments fabriqués en France ou importés vers la France.

Les GMP européennes sont un guide sur les principes et lignes directrices de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elles ont été établies en Europe et sont composées de 3 parties :

- Part I : Basic Requirements for Medicinal Products
- Part II : Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials
- Part III : GMP related documents

Actuellement, la version applicable des BPF est publiée sur le site de l'ANSM depuis Février 2016 suite à la décision du directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons à la partie I des BPF qui est constituée de 9 chapitres :

- Chapitre 1 : Système Qualité Pharmaceutique
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et Matériel
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la Qualité
- Chapitre 7 : Activités Externalisées
- Chapitre 8 : Réclamation et Rappels de Médicaments
- Chapitre 9 : Auto-inspections

A ces 9 chapitres généraux, s'ajoutent 19 lignes directrices qui donnent des informations complémentaires sur des exigences liées aux différentes activités.

Un chapitre entier des BPF « Chapitre 4 » décrit les attentes réglementaires en termes de documentation d'un établissement pharmaceutique. Ce chapitre définit le principe d'une bonne documentation ainsi que le rôle qu'elle doit jouer au sein du système d'assurance de la qualité. Il présente les documents nécessaires aux activités de production pharmaceutique, leur composition, ainsi que les exigences relatives à la création, le contrôle et l'archivage de ces documents.

« Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF...⁽⁶⁾ ».

Dès le premier point de ce chapitre, nous pouvons noter l'importance d'une bonne documentation comme pré-requis essentiel à l'obtention d'un système qualité pharmaceutique (SQP) approprié.

Un document est un vecteur de confiance pour le fabricant et pour l'inspection réglementaire puisqu'il permet d'attester et de prouver la mise en œuvre des différentes exigences BPF.

« L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent - directement ou indirectement- sur tous les aspects de la qualité des médicaments⁽⁷⁾ ».

Les BPF insistent sur l'intérêt de la documentation au sein d'un établissement pharmaceutique. Le système documentaire doit pouvoir garantir **la traçabilité** et **la maîtrise** de toutes les activités susceptibles d'influencer directement ou indirectement la qualité des médicaments. Il doit également être en mesure d'apporter toutes les informations permettant de **reproduire à l'identique** la qualité attendue.

La traçabilité est une notion très importante et une préoccupation essentielle dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

Une des missions attribuées à la personne qualifiée ou pharmacien responsable en France, décrites dans le chapitre 2 des BPF « Personnel », est la certification de la conformité d'un lot en vue de sa libération et de sa mise sur le marché.

« ...la personne qualifiée doit attester que chaque lot de fabrication répond aux dispositions du présent article, sur un registre ou document équivalent prévu à cet effet; ledit registre ou document équivalent doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant une période respectant les dispositions de l'État membre concerné et au moins pendant une période de cinq ans⁽⁸⁾».

Cette activité est essentiellement réalisée sur la base d'un seul document « le dossier de lot ». Ce dernier apporte la preuve de la réalisation de toutes les opérations de fabrication, de contrôle et de conditionnement ; mais aussi toutes les problématiques rencontrées, investigations réalisées et mesures entreprises pour garantir la conformité du lot aux spécifications mentionnées dans le dossier d'AMM et aux différentes exigences. Il doit être correctement conservé pendant une durée bien déterminée afin de pouvoir investiguer et justifier toute réclamation ou évènement survenu en lien avec un lot mis sur le marché ou encore être présenté lors d'une inspection réglementaire.

Le SQP au sein de l'entreprise doit bénéficier d'une documentation complète et bien structurée, essentielle au bon fonctionnement de l'entreprise et à l'atteinte des objectifs qualité.

« Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être établi et contenir la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement⁽⁹⁾».

« Le système de gestion de la qualité doit comporter des instructions suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences en complément d'un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute observation afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au cours du temps⁽¹⁰⁾».

Ce système de gestion de la qualité doit donc reposer sur des **documents informatifs** tels que le manuel qualité, cité dans le chapitre 1, qui présente la politique qualité adoptée par l'entreprise ; mais également sur d'autres documents qui décrivent en détail les instructions et exigences pour la mise en œuvre de ces processus. Le rôle de ces documents informatifs est de garantir la compréhension partagée des objectifs et d'assurer la reproductibilité des activités et du niveau qualité.

A cela, s'ajoutent des **documents justificatifs** qui apportent la preuve de la réalisation des différents processus au cours du temps et qui démontrent la conformité des opérations et des produits fabriqués aux différentes exigences.

Tout fabricant doit donc disposer de deux principaux types de documents.

« Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements/rapports⁽¹¹⁾ ».

Les **instructions** sont des documents relatifs aux opérations et aux conditions de fabrication telles que les procédures opératoires standardisées, les protocoles, les formules de fabrication, de conditionnement et de contrôle...etc. Le producteur doit également concevoir des documents particuliers à la fabrication de chaque lot qui permettent de retracer son historique, tels que le dossier de lot de fabrication et de conditionnement, les rapports d'investigation d'anomalies...etc, ces documents sont dits **enregistrements**. Les exigences en termes de contenu de ces documents sont décrites dans le chapitre 4.

Ces documents doivent être convenablement conçus et répondre aux exigences des bonnes pratiques documentaires.

« Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations⁽¹²⁾ ».

Des procédures claires et adaptées constituent une des exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Il est donc capital que tout document (instruction et enregistrement) soit lisible et exempt d'erreurs mais surtout pertinent et précis en termes d'informations qu'il véhicule car tout document établi ou mis en application est susceptible de faire l'objet d'une inspection ou d'un audit.

Dans cette perspective, l'entreprise pharmaceutique doit donc s'organiser de telle sorte à assurer une maîtrise irréprochable de sa documentation.

« Des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents⁽¹³⁾ ».

Cela implique la mise en place d'un processus de gestion documentaire qui définit le cycle de vie de la documentation au sein de l'entreprise depuis sa création et son approbation jusqu'à sa mise en application et son archivage.

Enfin, pour conclure cette partie concernant les exigences BPF, nous remarquerons que la documentation est considérée comme un des piliers du système de gestion de la qualité des produits et activités de l'industrie pharmaceutique. Toute entreprise pharmaceutique se doit donc d'établir une documentation qui répond aux exigences de la réglementation et contribue au bon fonctionnement de son SQP.

2. LA NORME ISO 9001

La norme ISO9001 fait partie de la famille ISO 9000. Etablies en 1987, ces normes ont ensuite été revues en 1994 puis en 2000. La version mise à jour en l'an 2000 a entraîné l'organisation de cette famille en 4 groupes : ISO9000 /ISO9004/ISO9001 et ISO19011 (cf. Figure 2).

Contrairement aux BPF, ces normes ISO9000 ne sont pas opposables, elles représentent un référentiel Qualité.

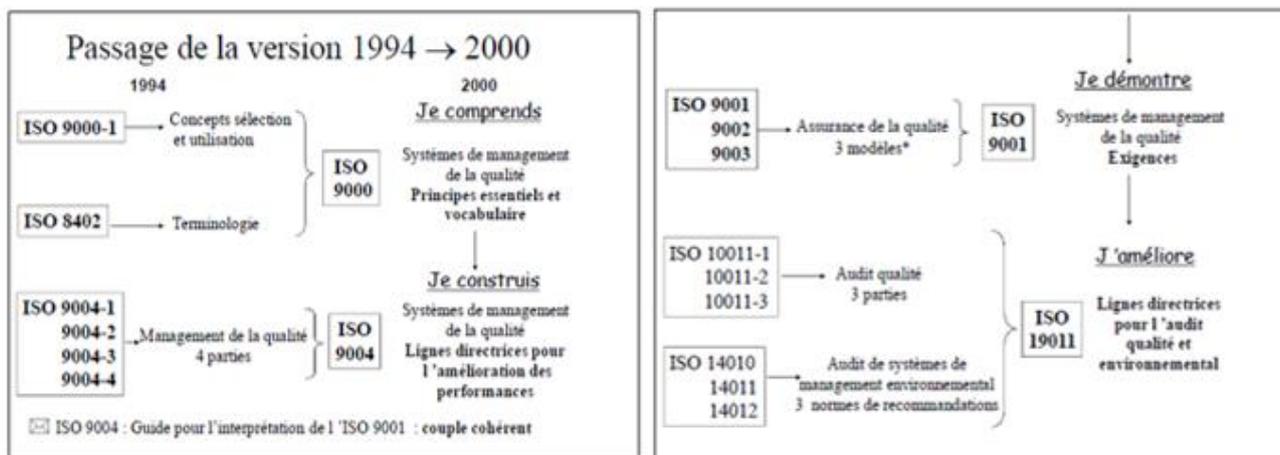


Figure 2 : Evolution de la famille ISO 9000 : version1994 VS version 2000⁽¹⁴⁾

La norme ISO9001:2000 est une norme qui fournit un ensemble d'exigences normalisées pour un SMQ indépendamment du domaine d'activité, de la culture, de la taille de l'organisme et de la complexité de ces processus. Elle a été révisée en 2008 et récemment en septembre 2015. C'est la seule norme de la famille permettant une certification des entreprises y répondant.

Elle fournit un modèle à suivre dans la mise en place et le fonctionnement d'un système de management de la qualité basé sur huit principes :

- Principe 1 : Orientation Client : les exigences des clients doivent être satisfaites

- Principe 2 : Leadership : la politique qualité doit être établie par les dirigeants de l'entreprise qui doivent créer un environnement favorable à l'implication du personnel
- Principe 3 : Implication du personnel de tous les niveaux hiérarchiques
- Principe 4 : Approche Processus
- Principe 5 : Management par approche Système
- Principe 6 : Amélioration Continue : qui doit être un objectif permanent de l'entreprise
- Principe 7 : Approche factuelle pour la prise de décision basée sur l'analyse des données et des résultats
- Principe 8 : Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs

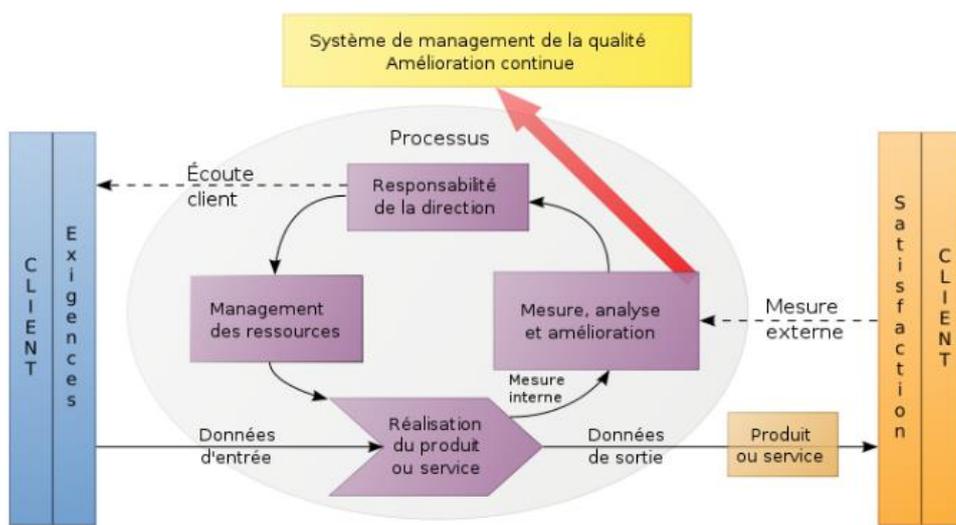


Figure 3 : Système de management de la qualité⁽¹⁵⁾

Le management de la qualité et l'amélioration continue sont deux éléments **indissociables**. Les normes ISO9000 considèrent ainsi l'amélioration continue comme un principe du management de la qualité et revendiquent les cinq fondements de l'amélioration continue qui sont :

- La conformité, ou respecter les spécifications du client
- La prévention, ou détecter au plus tôt un défaut avéré ou potentiel
- La mesure, ou traquer les erreurs et analyser les causes
- La responsabilité, ou mobiliser l'intelligence de son personnel
- L'excellence, ou faire un bon du premier coup

La valeur de la documentation au sein de l'entreprise est mise en avant dans la norme ISO9000 :2000⁽¹⁶⁾.

Comme énoncé dans celle-ci, **l'élaboration de la documentation ne représente pas une fin en soi mais une activité à forte valeur ajoutée** car son utilisation contribuerait à :

- Réaliser la conformité aux exigences réglementaires et clients
- Apporter une formation adaptée
- Assurer la répétabilité et la traçabilité
- Fournir des preuves tangibles et factuelles
- Contribuer à l'amélioration continue
- Evaluer l'efficacité et la pertinence continue du système de management de la qualité

La norme ISO 9001 :2008 décrit les exigences relatives à la documentation du SMQ des entreprises.

*« L'organisme doit établir, **documenter**, mettre en œuvre et entretenir **un système de management de la qualité** et en améliorer en permanence l'efficacité conformément aux exigences de la présente norme internationale ⁽¹⁷⁾ ».*

Cette norme ISO 9001 constitue le référentiel qualité le plus utilisé. Elle définit les principes de fondement d'un SMQ et exige une expression documentée de celui-ci.

Elle ne précise pas la liste exhaustive de documents à maîtriser, cependant, elle précise qu'une documentation suffisante doit être disponible pour suivre et démontrer la conformité aux exigences spécifiées et le fonctionnement effectif du système qualité.

Toute entreprise souhaitant acquérir cette certification ISO se doit de mettre en place un système de management documenté qui répond aux exigences de la norme. Elle doit établir la documentation requise pour démontrer l'efficacité de la planification, du fonctionnement et de la maîtrise de ses processus, ainsi que la mise en œuvre et l'amélioration continue de son SMQ.

D'après cette norme:

« La documentation du système de management de la qualité doit comprendre :

- a) l'expression documentée de la politique qualité et des objectifs qualité ;*
- b) un manuel qualité ;*
- c) les procédures documentées et les enregistrements exigés par la présente norme internationale ;*
- d) les documents, y compris les enregistrements, jugés nécessaires à l'organisme pour assurer la planification, le fonctionnement et la maîtrise efficace de ces processus ⁽¹⁸⁾ ».*

En effet, dans un SMQ, l'exigence de documentation est commandée par la nécessité d'établir une communication sur la politique qualité et les objectifs fixés par la direction afin de garantir leur compréhension par tout le personnel, mais également sur les résultats obtenus. Ceci se formalise par la mise en place d'un système documentaire qui regroupe toute la documentation qualité de l'entreprise. La composition (volume et étendue) de la documentation peut dépendre de plusieurs facteurs, tels que la taille de l'organisme et le type d'activité, la complexité des produits, des processus et leurs interactions, les compétences du personnel et la mesure dans laquelle il est nécessaire de démontrer la conformité avec les exigences du SMQ.

La structuration du système documentaire selon l'ISO n'est pas imposée mais est très souvent représentée sous forme d'une pyramide documentaire qui traduit le déploiement de la politique qualité à travers les différents niveaux hiérarchiques de l'entreprise, de la direction jusqu'au niveau opérationnel. Cette pyramide fait apparaître les différents types de documents, leur rôle ainsi que leur niveau d'intervention dans le SMQ. Elle sera détaillée dans le chapitre III de cette première partie.

A travers les différentes versions de la norme ISO9001, nous pouvons constater une évolution des exigences envers la documentation.

En effet, **les versions des années 1987 et 1994** de cette norme faisaient référence à **la politique qualité documentée, les procédures et instructions pour chaque thème d'exigences, le manuel qualité et les enregistrements obligatoires**. Ces deux versions étaient très orientées en termes d'assurance qualité et exigeaient une vingtaine de procédures pour obtenir la certification. Ces procédures étaient contraignantes avec une volumétrie souvent conséquente et leur mise en œuvre était plus administrative qu'opérationnelle.

Il a fallu attendre **les versions suivantes des années 2000 et 2008**, pour avoir une norme ISO 9001 orientée processus et moins contraignante dans l'écrit. Celles-ci exigeaient : **un manuel qualité, 6 thèmes de procédures obligatoires et 19 enregistrements obligatoires**.

Le contenu minimal du manuel qualité est défini dans la norme mais la présentation et la structure sont à décider par chaque organisme et dépendront de sa taille, de sa culture et de la complexité de ses processus.

Dans ces versions de 2000 et 2008, des procédures documentées pour six activités bien définies sont requises pour l'obtention de la certification ISO9001 , il s'agit des **procédures obligatoires** qui portent sur la maîtrise des documents (paragraphe 4.2.3), la maîtrise des enregistrements (paragraphe 4.2.4), l'audit interne (paragraphe 8.2.2), la maîtrise du produit non conforme (paragraphe 8.3), les

actions correctives (paragraphe 8.5.2), les actions préventives (paragraphe 8.5.3). Cependant, cela n'empêche pas l'entreprise d'avoir recours à des procédures supplémentaires pour la mise en œuvre de son SMQ. Il en est de même pour les enregistrements, où 19 enregistrements sont exigés par la norme (par exemple : résultats des audits internes, résultats des actions correctives et préventives ...etc.). Cependant les organismes sont libres d'élaborer d'autres enregistrements qui peuvent être nécessaires pour démontrer la conformité de leurs processus et produits et de leur SMQ.

Dans **la version récente 2015 de cette norme ISO**, il n'est plus fait référence à la classification par typologie des documents exigibles. Les notions de procédures ne sont plus obligatoires puisque les termes « procédure documentée » et « enregistrement » ont tous deux été remplacés dans la formulation des exigences par « **informations documentées** » (paragraphe 7.5) laissant une plus grande liberté d'interprétation documentaire à l'organisme souhaitant obtenir une certification. De plus, on remarque qu'il n'y a plus d'exigences par rapport à la création d'un manuel qualité. Cette version conduirait donc vers un SMQ plus agile et proactif avec moins de contraintes documentaires.

Enfin à côtés de ces exigences, la norme ISO9001:2008 insiste clairement sur l'importance de la maîtrise de tous documents et enregistrements constituant le SMQ.

*« **Les documents requis pour le système de management de la qualité doivent être maîtrisés. Les enregistrements sont des documents particuliers qui doivent être maîtrisés conformément aux exigences...** ⁽¹⁹⁾ ».*

Compte tenu des exigences des BPF et de la norme ISO 9001, l'industrie pharmaceutique doit ainsi :

- Maîtriser la création, l'approbation et la diffusion de chaque document en conformité avec les procédures écrites.
- Maîtriser la mise à jour des documents (correction d'erreur, péremption) et identifier la version en vigueur. Toute modification doit être tracée dans un historique des révisions.
- Conserver le format papier original de tout document (spécification, procédure, protocole, mode opératoire) ou tout enregistrement (rapport, dossier de lot....) et assurer sa mise à disposition en cas de besoin.
- Garantir la lisibilité de tous documents et enregistrements.
- Définir les conditions de stockage, protection, accessibilité, conservation des documents et enregistrements pour éviter leurs endommagements ou une utilisation inappropriée

conduisant à une perte de confidentialité, ainsi que les conditions d'élimination de ces derniers.

- Identifier et maîtriser la diffusion des documents d'origine externe jugés nécessaires à la planification et au fonctionnement du système de management de la qualité de l'entreprise.

3. L'ICH GUIDELINE - ICH Q10

L'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ou ICH, a pour mission d'émettre des recommandations pour l'harmonisation de l'interprétation et de l'application des exigences réglementaires. L'ICH fut créée en Avril 1990 à Bruxelles lors d'une réunion en présence d'agences réglementaires et d'associations de l'industrie pharmaceutique d'Europe (Commission européenne, EFPIA), du Japon (Ministry of Health, Labour and Welfare) et des Etats Unis (FDA). L'objectif est d'atteindre un niveau d'harmonisation international optimal qui permette à la fois d'obtenir des médicaments sûrs, efficaces et de bonne qualité mais aussi de développer et d'enregistrer des médicaments de manière optimisée d'un point de vue coûts et ressources.

Les « Quality guidelines » sont l'aboutissement d'un consensus entre les instances réglementaires et les experts de l'industrie pharmaceutique et traitent de sujets relatifs à l'assurance qualité tels que la stabilité, les impuretés, le management de risque, le système qualité pharmaceutique...etc.

L'ICH Q10 « **Pharmaceutical Quality System** » décrit un modèle pour un SQP efficace applicable aux industries du médicament. Ce modèle est basé sur :

- Les concepts qualité des normes ISO
- Les bonnes pratiques de fabrication
- L'ICH Q8 « Pharmaceutical Development »
- L'ICH Q9 « Quality Risk Management »

L'ICH Q10 est applicable à l'ensemble du cycle de vie du médicament. Son but est de favoriser d'une part l'innovation et l'amélioration continue, et d'autre part de renforcer le lien entre les activités de développement et de production. Ainsi, l'implémentation de l'ICH Q10 doit permettre :

- D'assurer la réalisation du produit afin de le mettre à disposition du patient, des professionnels de santé et des autorités réglementaires et ce dans un intérêt de santé publique.

- D'établir et maintenir un bon niveau de contrôle des systèmes afin d'avoir des procédés fiables et performants.
- De faciliter l'amélioration continue afin de pouvoir fournir en permanence un produit de qualité et d'améliorer l'efficacité des processus.

« La conception, l'organisation et la documentation du système qualité pharmaceutique doivent être claires et convenablement structurées et, ce afin de faciliter la compréhension partagée et une application cohérente⁽²⁰⁾ ».

La politique qualité doit permettre de définir les orientations et les objectifs généraux en matière de qualité fixés par la direction. Le système qualité, quant à lui, est l'ensemble des moyens organisés en vue de réaliser ces objectifs. Parmi ces moyens, on citera la documentation qui joue un rôle fondamental dans l'atteinte de l'objectif qualité. Elle doit être claire et bien structurée.

L'ICH Q10 recommande la rédaction d'un manuel qualité qui décrit les principes du SQP de l'entreprise.

« Le manuel Qualité - ou tout autre approche documentaire équivalente - doit être mis en place et décrire le système qualité pharmaceutique ⁽²¹⁾ ».

Ce document doit comprendre :

- La politique Qualité
- Une description de la portée du système qualité
- L'identification des processus du système qualité, leurs séquences, liens et interdépendances. Des cartographies ou logigrammes sont des outils de visualisation utiles et peuvent être utilisés pour faciliter la vision globale du système qualité
- Les responsabilités du management

4. LES CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICES - 21 CFR (FDA)

Les current Good Manufacturing Practices (cGMP) sont les bonnes pratiques de fabrication américaines. Leur application est obligatoire pour tous les médicaments fabriqués aux Etats-Unis ou exportés vers les Etats-Unis. Tout comme pour les BPF, les cGMP comportent l'ensemble des exigences minimales à appliquer par les entreprises pharmaceutiques afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Cela inclut la mise en place de système de management de la qualité robuste, de procédures opérationnelles adéquates, la détection et l'investigation de déviations qualité.

Les cGMP sont issues du Code of Federal Regulations (CFR). Le CFR représente un ensemble de règles et règlements publiés au Federal Register ; il est divisé en 50 titres qui abordent différents domaines de la réglementation fédérale, dont le titre 21 qui régit le médicament et l'alimentation (21CFR). Le 21CFR est lui-même subdivisé en chapitres et parties, dont 2 parties générales qui régissent la fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire :

- 21 CFR Part 210 « Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs ;General »
- 21 CFR Part 211 « Current Good Manufacturing Practice for finished Pharmaceuticals »

Nous allons nous intéresser plus particulièrement à la partie 211 qui comprend 11 sous chapitres :

- Subpart A - General Provisions
- Subpart B - Organization and Personnel
- Subpart C - Buildings and Facilities
- Subpart D - Equipment
- Subpart E - Control of components and Drug Product Containers and Closures
- **Subpart F - Production and Process Controls**
- Subpart G - Packaging and Labeling Controls
-
- Subpart H - Holding and Distribution
- Subpart I - Laboratory Controls
- **Subpart J - Records and Reports**
- Subpart K - Returned and Salvaged Drug Products

Les sections F et J présentent les exigences de la FDA en termes de documentation d'une industrie pharmaceutique.

« There shall be written procedures for production and process control designed to assure that the drug products have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess. Such procedures shall include all requirements in this subpart. These written procedures, including any changes, shall be drafted, reviewed, and approved by the appropriate organizational units and reviewed and approved by the quality control unit ⁽²²⁾ ».

Les 21CFR insistent sur le rôle important que doit assurer la documentation dans la garantie de la conformité des médicaments aux spécifications et le respect de la réglementation.

Dans cet extrait de la sous-partie F - section 211.100, il est indiqué qu'il doit exister dans l'entreprise des procédures écrites décrivant les processus de fabrication et de contrôle du médicament. L'objectif principal est d'assurer que les produits pharmaceutiques répondent aux exigences d'identification, de dosage, de qualité et de pureté qu'ils possèdent ou prétendent posséder. La gestion de ces procédures doit se faire selon un processus bien défini de rédaction et d'approbation des documents qualité, sous la responsabilité des services concernés qui garantissent la pertinence du contenu de ces documents, et du département Assurance Qualité auquel revient la fonction finale d'approbation de la documentation.

Comme dans les BPF Françaises, les 21CFR font également référence à la notion de **traçabilité** dans le paragraphe 211.180. L'industrie pharmaceutique doit disposer, en plus des procédures, de tous les enregistrements relatifs aux opérations de fabrication, de contrôle et de distribution pour chaque lot de médicament fabriqué. Ces documents doivent être associés au dossier de lot, lequel permet de retracer l'historique de fabrication de chaque lot. Les exigences en termes de composition du dossier de lot sont définies dans la sous-partie J.

« Batch production and control records shall be prepared for each batch of drug product produced and shall include complete information relating to the production and control of each batch ⁽²³⁾ ».

Ces documents doivent être correctement conservés/archivés pendant une période bien définie et susceptibles d'être mis à disposition des autorités réglementaires en cas d'inspection.

« Any production, control, or distribution record that is required to be maintained in compliance with this part and is specifically associated with a batch of a drug product shall be retained for at least 1 year after the expiration date of the batch... ⁽²⁴⁾ ».

« All records required under this part, or copies of such records, shall be readily available for authorized inspection during the retention period at the establishment where the activities described in such records occurred ⁽²⁵⁾ ».

Cela implique la nécessité d'une bonne gestion et maîtrise de la documentation à travers un processus documentaire bien établi par la direction qui définit le cycle de vie des documents de leur création jusqu'à leur archivage. Ceci est d'autant plus important qu'il contribue au bon fonctionnement du SMQ de l'entreprise tout en répondant aux exigences réglementaires.

III. LES DIFFERENTS TYPES DE DOCUMENTS SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

« Les différents types de documents et supports doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant. La documentation peut exister sous des formes variées incluant les supports papier, électroniques ou photographiques⁽²⁶⁾ »

La structuration documentaire du SMQ des organismes est souvent représentée par une pyramide composée à minima de 4 niveaux. Cette représentation imaginée correspond aux exigences du chapitre 4.2 de la norme ISO9001 :2000 relatives à la documentation.

Le schéma en figure 4 représente l'organisation appliquée à la documentation du SMQ des entreprises certifiées ISO 9001 ou souhaitant le devenir. Ainsi nous pouvons remarquer l'existence d'une hiérarchie documentaire articulée autour de :

- **Documents organisationnels** : avec un manuel qualité et les procédures qui décrivent l'organisation générale (Où va-t-on et Qui fait quoi ?).
- **Documents opérationnels** : ou instructions de fabrication et techniques de contrôle (Comment faire).
- **Documents d'enregistrement** : Preuve de l'exécution des opérations (formulaire, rapport, dossier de fabrication, cahier de route ...).

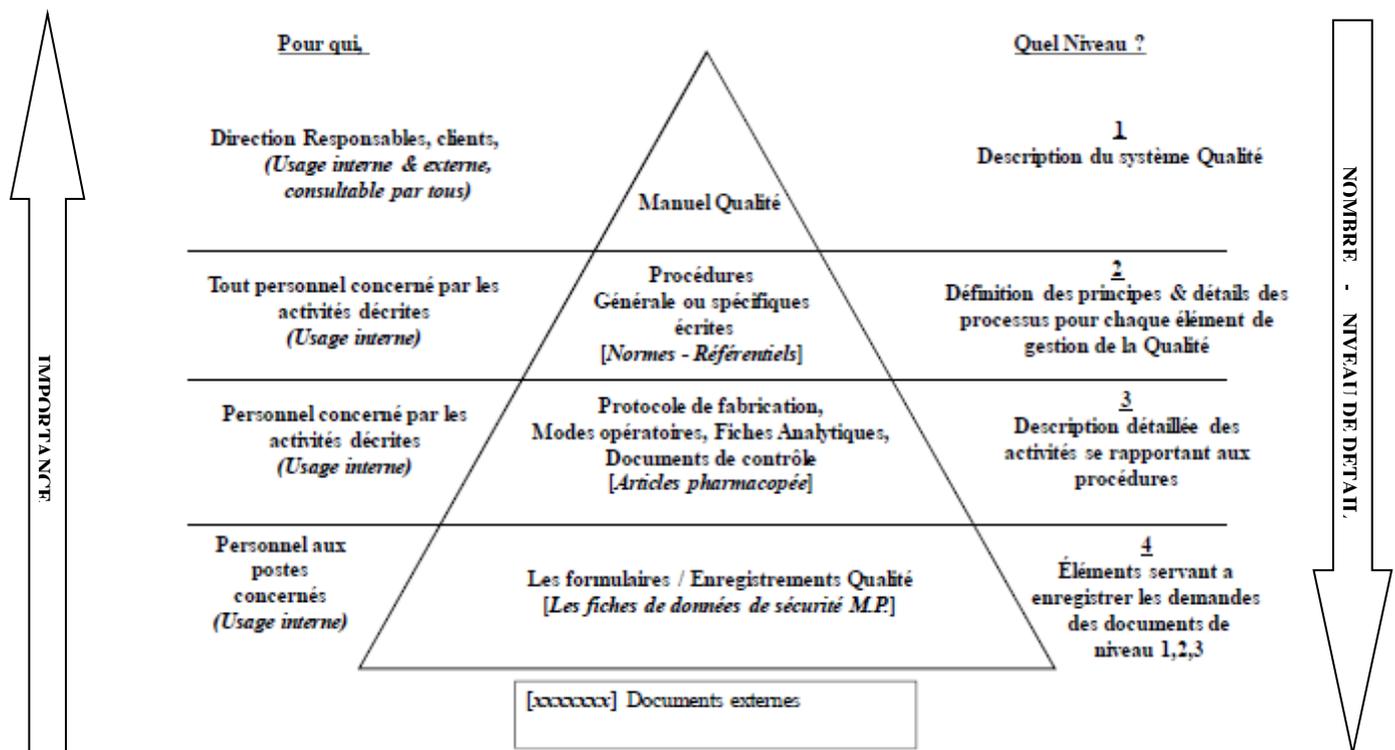


Figure 4 : La pyramide documentaire du SMQ

Niveau I : Le Manuel Qualité

Comme vu précédemment, le manuel qualité est non seulement une exigence BPF mais également une recommandation de la norme ISO9001 et de l'ICHQ10. Il s'agit d'un document qui énonce la politique qualité et décrit le SMQ de l'entreprise. Il présente également l'entreprise, son domaine d'activité, ses produits, ses marchés et objectifs commerciaux. Il permet la communication externe auprès des clients (sous-traitants, hôpitaux, pharmacies, patients...etc.) et fournisseurs, et interne auprès des employés et nouveaux arrivants qui doivent tous avoir pris connaissance de ce document. Il présente une cartographie globale des différents processus de l'entreprise ce qui permet d'avoir une vision globale sur les activités de l'entreprise. Il décrit et codifie les méthodes et procédures générales de l'entreprise en vue d'assurer l'obtention et le maintien de la qualité de ses produits et services. Il doit être remis à jour en fonction des besoins de l'entreprise.

Niveau II : Les procédures

La procédure est une manière spécifiée d'effectuer une activité ou un processus. Elle formalise un ensemble de règles et d'actions pour obtenir un résultat défini. Deux catégories de procédures sont à prendre en compte, les **procédures organisationnelles** qui décrivent l'ensemble du système qualité

de l'organisme, ses processus et leurs interfaces, et les **procédures fonctionnelles** qui sont des procédures transversales décrivant le cœur de l'activité de l'entreprise. Elles définissent précisément qui fait quoi, comment, où et pourquoi mais celles-ci ne doivent pas être confondues avec les modes opératoires. Selon les BPF, les procédures également appelées Procédures opératoires standardisées (POS) donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations sans décrire en détail la façon de les réaliser et font référence aux modes opératoires correspondants. Les procédures sont des documents vivants et doivent être mises à jour, suite à un changement important, à la péremption du document ou de façon systématique selon une période définie.

Niveau III : Les instructions ou documents opérationnels

Ces documents opérationnels correspondent essentiellement à des instructions de travail qui précisent la façon dont les procédures doivent être appliquées par les personnes impliquées. Il s'agit de modes opératoires, protocoles de fabrication, consignes au poste de travail, fiches analytiques, documents de contrôle...etc. Ils contiennent toutes les données nécessaires à l'exécution d'une tâche et codifient dans le détail les opérations à mener. Les BPF font références **aux formules de fabrications, instructions de fabrication, de conditionnement, d'échantillonnage et de contrôles** mais aussi à tous les documents qui décrivent en détail les caractéristiques et exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Ces exigences sont appelées **Spécifications**. Elles sont précisées dans le dossier d'AMM et concernent les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis, éventuellement les produits intermédiaires et vrac.

Comme les procédures, les instructions sont des documents vivants et doivent être mises à jour en cas de changements survenus au niveau d'un processus. Ils sont à respecter et ont un caractère obligatoire.

Niveau IV : Les enregistrements

Selon la norme ISO9000 :2008, les enregistrements sont des documents faisant état de résultats obtenus ou apportant la preuve de la réalisation d'une activité. Ils incluent l'ensemble des données brutes générées au cours des différentes opérations de production et de contrôle (pesée, rendement...).

Ils sont les preuves tangibles capables d'alimenter la confiance des clients puisqu'ils apportent des informations fondées sur des faits. Les BPF font référence au **dossier de fabrication du lot, dossier de conditionnement du lot, cahier de route, rapports, certificat d'analyse**.

Ce sont également des instruments qui permettent de déceler les problèmes, les analyser et les résoudre mais aussi d'assurer la traçabilité, c'est-à-dire l'aptitude à retrouver l'historique de chacun des lots fabriqués. Contrairement aux procédures et documents opérationnels, les enregistrements ne sont pas révisables, ce sont des documents figés dans le temps qui doivent être archivés afin d'apporter la preuve en cas d'inspection réglementaire.

En plus de ces différents types de documents indispensables au bon fonctionnement du SMQ de l'entreprise, les BPF s'attachent à la description de documents supplémentaires obligatoires à la gestion de la qualité des médicaments fabriqués. Il s'agit de :

- *Etat des lieux des établissements pharmaceutiques (Site Master File)* présenté comme un document, qui décrit les activités du fabricant et de l'exploitant soumises aux BPF.
- *Cahier des charges* défini comme un document agréé entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour les activités externalisées. C'est un élément essentiel pour toute activité de sous-traitance. Il permet de définir les rôles et responsabilités des deux parties Client et Fournisseur mais également les attentes et exigences du client.

Il est important de noter que la pyramide documentaire regroupe « la documentation interne » de l'entreprise. Il existe en effet d'autres documents créés par des entités externes à l'entreprise (client, réglementation, organisme de normalisation...) appelés « documentation externe ». Elle est applicable dans le cadre des activités de l'organisme et le système qualité y fait référence. Elle joue un rôle important dans la qualité de la prestation ou du produit.

IV. INTERET DE LA DOCUMENTATION SUR UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Comme vu précédemment à travers les référentiels réglementaires et qualité, deux grands rôles sont attribués à la documentation sur un site de production pharmaceutique :

- la transmission des informations et du savoir-faire, grâce à des documents « Instructions » convenablement conçus qui doivent répondre aux exigences réglementaires (BPF, AMM) tout en garantissant la reproductibilité de la qualité.

« Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être en conformité avec les parties pertinentes des dossiers de spécifications des produits, les dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché (AMM), selon le cas⁽²⁷⁾ ».

- le recueil de l'information et des données. Ce dernier se formalise par l'**enregistrement des activités réalisées et des données brutes garantissant ainsi une traçabilité de la qualité des médicaments produits et mis sur le marché.**

1. TRACABILITE

Selon la norme ISO9000:2000, la traçabilité est **l'aptitude à retrouver l'historique**, l'utilisation ou la localisation d'un produit au moyen **d'identifications enregistrées**. L'ensemble des informations collectées permet de disposer d'une connaissance détaillée immédiate ou a posteriori, afin de réaliser une analyse, une prise de décision ou un contrôle.

La traçabilité constitue une exigence réglementaire et normative essentielle pour la sécurité des patients notamment dans la prévention des risques en cas de crise (contamination croisée, rappel de lot). Elle doit permettre à l'entreprise pharmaceutique de retrouver rapidement l'origine de la non-conformité afin d'y remédier et procéder à des rappels ou des retraits de produits dès sa détection.

Elle s'inscrit également dans une démarche qualité profitable à l'entreprise. Au-delà de l'obtention de la conformité aux exigences réglementaires et normatives, la traçabilité est un moyen d'amélioration de la gestion interne et présente de nombreux avantages pour les entreprises pharmaceutiques, par exemple, elle permet :

- de renforcer le sentiment de transparence vis-à-vis de l'autorité réglementaire
- d'identifier les lieux éventuels d'une contamination croisée
- une meilleure gestion du système qualité par l'enregistrement des contrôles effectués tout au long de la production.

Selon les BPF, la documentation permet de pouvoir se retrouver rapidement en répondant aux interrogations suivantes :

- ce qui s'est passé ?
- qui a fait cela ?
- où cela s'est passé ?
- quand cela s'est passé ?
- ce qui a été utilisé ?
- ce qui se passait (avant, après, à côté)

La traçabilité est donc une action marquée par un enregistrement fait par une personne autorisée car compétente, et qui engage sa responsabilité à travers la signature.

A) ENREGISTREMENT

« Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées⁽²⁸⁾ »

L'enregistrement est un acte qui doit être effectué **en temps réel** c'est-à-dire au moment où les opérations se déroulent, constituant ainsi une preuve de la réalisation des actions, de la chronologie des faits et de l'exactitude des données.

Il concerne tous les processus : de fabrication, de contrôle, de formation, de nettoyageetc. Il est d'autant plus important qu'il concerne une tâche critique susceptible d'impacter la qualité et l'efficacité du produit.

Ces documents peuvent être des formulaires (fiches signalétiques ou formulaires d'enregistrement des données), des rapports (rapport d'investigation d'incident qualité), des dossiers de fabrication et conditionnement de lots, des cahiers de route ...etc. Ces documents attestent que les matières premières, l'environnement de production, le processus de production et le produit fini sont régulièrement conformes aux normes de qualité fixées.

Il est important de noter que le dossier de lot de fabrication et les documents qualité sont des preuves juridiques ; il est donc essentiel d'assurer une totale transparence lors du remplissage de ces documents qui peuvent être consultés par les autorités de santé.

Pour cela, une procédure définissant les règles de remplissage des documents doit être mise à disposition du personnel qui doit obligatoirement la consulter, être formé et respecter ces règles. Les BPF ne précisent pas en détail ces règles, mais apportent les grands principes concernant le remplissage de documents ; nous citerons pour exemple quelques-uns :

- L'écriture doit être lisible et faite au stylo à encre indélébile. L'utilisation du crayon à papier et de blanc correcteur est interdite.

« Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile ⁽²⁹⁾ »

- L'enregistrement doit se faire au fur et à mesure de la réalisation des actions, directement sur le document de travail définitif. L'utilisation de post-it ou de brouillon est interdite.

- Il faut éviter les surcharges, l'enregistrement doit être clair et lisible. En cas d'erreur, la mention originale doit rester visible. Il faudra la barrer d'un trait, procéder à la correction, justifier l'erreur et enfin signer et dater.
« Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté ⁽³⁰⁾ »
- Il est indispensable de s'identifier dans tous les documents qu'on remplit. Le visa est l'inscription qu'une personne fait de son nom pour **affirmer l'exactitude, la sincérité d'un écrit ou d'en assumer la responsabilité**. Une information inscrite sur un document n'engage que la responsabilité du signataire.
- L'espace réservé aux données doit être suffisant. Il ne doit pas y avoir de case non remplie. Tout espace vide non utilisé doit être proprement barré, signé et daté. Une justification doit être apportée comme la mention « non applicable » par exemple.
- Les données brutes doivent toujours être rédigées en temps réel (risque d'oubli, perte de ticket de pesée...etc). Tous les relevés (ticket de pesée, de pH, relevé des ΔP , chromatogramme,...), rapports, enregistrements (dossier de lot, cahier de route, support d'enregistrement,...etc) constituent les données brutes d'un lot.
- L'élimination d'une donnée brute constitue une fraude et une violation des BPF. Ces données doivent être correctement conservées et archivées pour garantir une preuve en cas de problèmes ou d'inspection. Par exemple lorsque des données sont imprimées sur du **papier thermosensible**, une photocopie est réalisée et collée à proximité du ticket original, puis signée à cheval sur la copie collée et le support, et la date est ajoutée si celle-ci ne figure pas sur la copie.

De bons documents constituent un pilier du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. Ce sont des mesures vitales pour garantir la santé et la sûreté des patients.

B) INTERGRITE DES DONNEES ^{(31) (32) (33)}

Très récemment, les autorités de santé challengent les industriels sur la nécessité de concevoir un système de management de la qualité qui doit répondre à la notion de « Data integrity » ou intégrité des données.

Les détections récurrentes de nombreuses violations des bonnes pratiques de fabrication en termes de maîtrise des données, y compris de fraudes, ont amené l'agence de santé américaine FDA à focaliser son attention sur cette thématique. D'ailleurs, il en a découlé un grand nombre de « warning letters » en lien avec le sujet (environ 210 entre 2005 et 2015 avec une tendance à la hausse au courant des dernières années - 31 lettres en 2014⁽³⁴⁾). Un des exemples qui peut être cité est la warning letter du 05 novembre 2015 publiée suite à l'inspection par la FDA entre 2014 et 2015 d'un laboratoire fabriquant de médicaments génériques « Dr Reddy's Laboratories » situé en Inde. Les observations ont porté principalement sur la question de gestion des données, pour exemple :

- ✓ défaillance dans la gestion des données provenant des essais effectués en laboratoire et donc l'absence de preuve pouvant assurer la conformité aux normes et spécifications établies
- ✓ une possibilité de modifier / supprimer des données brutes électroniques,
- ✓ les données ne sont pas renseignées en temps réel,
- ✓ l'absence d'utilisation de mot de passe pour accès au système d'exploitation HPLC
- ✓ l'absence d'audit trail

Suite à la réflexion de la FDA sur le sujet en 2014, plusieurs organismes de réglementation et d'industrie pharmaceutique (The European Medicines Agency (**EMA**), The World Health Organization (**WHO**), The United Kingdom Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (**MHRA**)) ont essayé de préciser clairement ce que signifie l'intégrité des données à travers des guidelines (5 en 2016⁽³⁵⁾). Parmi ces documents, on citera la ligne directrice publiée en Avril 2016 par la FDA et celle publiée en Juillet 2016 par la MHRA. Ces documents définissent la notion de data integrity et insistent sur la nécessité de mettre en place un système de gouvernance de l'intégrité des données pour garantir la confidentialité, l'authenticité et la disponibilité des enregistrements. Ces guidelines doivent être considérées et utilisées en complément des exigences des GMP européennes décrites par l'EUDRALEX volume 4.

Le « Data Integrity » est défini comme les mesures par lesquelles les données critiques restent complètes, cohérentes et exactes tout au long de leur cycle de vie. Ces mesures s'appliquent aussi bien aux données électroniques qu'aux données enregistrées sur un support papier, et concernent également les métadonnées, c'est-à-dire des informations liées à la donnée, qui apportent un élément de contexte et permettent de mieux en comprendre le sens. Les autorités s'accordent à considérer que le Data Integrity est couvert, lorsque les données respectent les exigences ALCOA (cf.figure5).

Cet acronyme résume les caractéristiques démontrant que les événements subis par les données ont été correctement documentés et que celles-ci peuvent être utilisées pour supporter une décision. Pour cela, la donnée doit être :

A- Attributable : attribuable à la personne qui la génère

L- Legible : lisible et permanente

C- Contemporaneous : contemporaine ou enregistrée au moment où elle est générée

O- Original : originale ou une copie conforme à l'originale

A- Accurate : exacte et précise.

L'intégrité des données doit être assurée à chaque étape de son cycle de vie (ex : création, stockage, transfert, modification, archivage, destruction). C'est la notion de Data Lifecycle. Toutes les étapes de chaque donnée ou enregistrement critique doivent être identifiées et comprises, de façon à être en mesure de détecter tout risque de modification ou d'altération. La revue du Data Lifecycle permet ainsi de comprendre toutes les manipulations subies par les données (ex : calculs, exclusions), et de remonter jusqu'aux données brutes. Cette revue fait partie du système de Data Governance, c'est-à-dire de dispositions techniques ou organisationnelles, basées sur le risque, garantissant que les données restent intègres.

La mise en place de cette Data Governance est la prochaine étape de l'évolution du système qualité. Selon la MHRA, l'intégrité des données est fondamentale et devrait faire partie intégrante du système qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments produits sont de la qualité requise. Autrement dit le système qualité, y compris le système documentaire, doivent être modélisés de manière à garantir l'intégrité des données.

Attributs	Attentes	Exemples de moyens de contrôle
A - Attributable (Attribuable)	Il est possible d'identifier l'individu ou le système qui a généré ou modifié la donnée, ou traité l'activité	Enregistrement d'un identifiant informatique Signature manuscrite
L - Lisible (Lisible)	Il est possible de lire ou interpréter la donnée après son enregistrement	Bonnes pratiques documentaires Contrôles sur les modifications des données Audit Trail Logbook Archivage
C - Contemporaneous (Contemporaine)	La donnée est enregistrée au moment où elle est générée, ou au plus près de l'événement générateur	Enregistrement des données sur le support définitif Horodatage Synchronisation horaire Limitation des mémoires temporaires
O - Original (Originale)	La donnée est conservée dans son état original ou en 'copie certifiée'. Elle conserve le contenu et le sens	Conservation des données et métadonnées dans leur statut initial (ex : données dynamiques) Systèmes de sauvegarde
A - Accurate (Exacte)	La donnée reflète exactement l'activité ou la mesure effectuée La donnée est vérifiée si nécessaire, les modifications sont expliquées	Calibration des instruments de mesure Revue des données et des métadonnées Contrôles sur les données

Figure 5: principe ALCOA⁽³⁵⁾

En conclusion de cette première partie, nous retiendrons que la documentation est un élément essentiel du système qualité de l'entreprise pharmaceutique.

Elle contribue à atteindre les objectifs de l'organisme en :

- Fournissant les informations internes et externes nécessaires aux activités
- Précisant les exigences des clients
- Assurant la traçabilité et la répétabilité des opérations
- Fournissant des preuves tangibles des résultats obtenus
- Fournissant des données pour évaluer l'efficacité du système qualité.

L'industrie pharmaceutique doit donc accorder une importance majeure à l'organisation du système documentaire et au processus de gestion de la documentation. Le but est d'aboutir à une structure documentaire adaptée aux besoins des utilisateurs, facilement compréhensible et accessible à tous.

DEUXIEME PARTIE :

***SYSTEME DOCUMENTAIRE SUR LE SITE DE NOTRE-
DAME-DE-BONDEVILLE ET CONTEXTE DU PROJET***

I. ORGANISATION DU SITE DE NOTRE-DAME-DE-BONDEVILLE

Avant de décrire le contexte de cette thèse, il est important de faire un petit récapitulatif concernant le site de Notre-Dame-De-Bondeville (NDB) dans le but de mieux comprendre et appréhender ce projet.

Le site de NDB a vu le jour en 1969 sous l'ère des laboratoires CHOAY. Il a été repris par les laboratoires SANOFI puis par le groupe pharmaceutique anglais GLAXOSMITHKLINE (GSK). Ce dernier a cédé son site de production Glaxo Wellcome Production de NDB en Mai 2014, ainsi que son portefeuille de médicaments dans le domaine de la thrombose, au premier groupe pharmaceutique africain, ASPEN PHARMACARE.

La stratégie de ce groupe sud-africain consiste à se positionner en tant que leader européen et mondial dans le domaine des médicaments anti-thrombotiques.

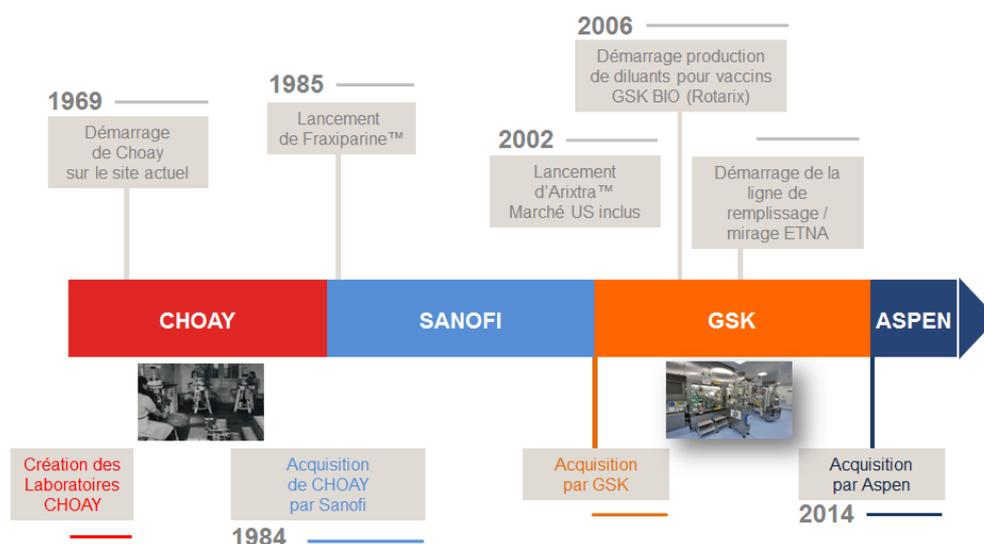


Figure 6 : Historique du site de NDB

Le site de NDB est spécialisé dans la fabrication de médicaments stériles injectables d'anticoagulant présentés sous formes de seringues préremplies. La direction comprend 10 départements et chacun est supervisé par un responsable qui est hiérarchiquement rattaché au directeur de l'établissement.

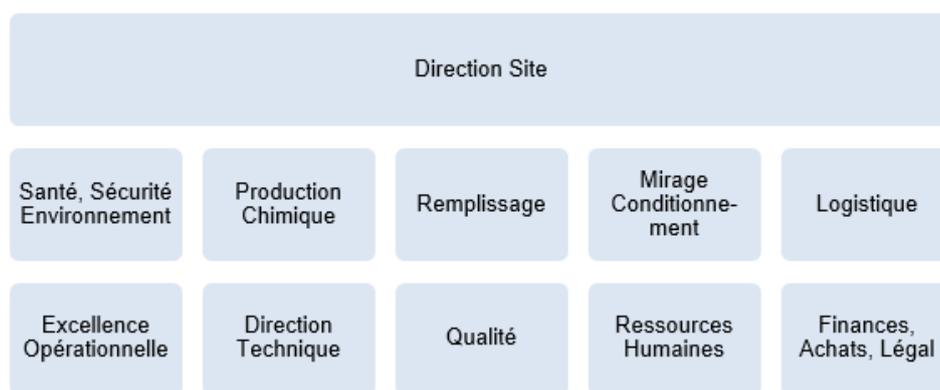


Figure 7: Organigramme de la direction du site NDB

Cet organigramme peut être divisé en 3 parties : les Value Streams (VS), les services site et les services partagés.

- **Les Value Streams** représentent tout ce qui apporte de la valeur ajoutée au produit : la **VS Chimie** dédiée à la fabrication des principes actifs, la **VS Remplissage** dédiée au remplissage des seringues selon deux procédés de fabrication : la répartition aseptique et la stérilisation dans le conditionnement final, la **VS Mirage** dédiée à l'inspection visuelle des seringues pré-remplies , la **VS Conditionnement** dédiée à la mise en conditionnement des seringues mirées conformes, et le service **Qualité** qui garantit la conformité des médicaments produits aux différentes exigences et assure la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. La qualité est considérée comme valeur ajoutée car la vérification de la conformité du produit fait partie du processus de fabrication.
- **Les services site** concernent les services habituels d'un site de production : Logistique, Finance et Sécurité Santé Environnement.
- **Les services dits « partagés »** concernent les services Achats, Ressources humaines / communication, OE (Operational excellence) et le département engineering et informatique.

Les enjeux du site de NDB étaient multiples suite à son rachat par le groupe pharmaceutique ASPEN. Ils visaient essentiellement à améliorer le niveau de compétence et à augmenter le niveau de compétitivité en réduisant les coûts de fabrication et en augmentant les capacités de production à l'horizon de l'année 2015.

Le sujet de cette thèse s'inscrit dans le cadre d'une démarche d'amélioration continue déployée par la direction à travers un projet Site.

Le projet a été initié dans un premier temps au sein de la VS Remplissage où une ligne de production a été désignée comme entité pilote du projet avec la perspective d'étendre ce dernier aux autres secteurs du site NDB.

Le projet a été mené sous la responsabilité du **service Compliance**. Ce service rattaché au département Production, a été créé depuis quelques années sur le site afin de piloter les systèmes qualité et d'avoir un SMQ qui répond aux attentes de la direction en terme de niveau qualité. La compliance assure l'interface entre les secteurs de la Production et de l'Assurance Qualité. Plusieurs rôles lui sont attribués :

- **Piloter les différents systèmes qualité** (système de gestion des non-conformités système CAPA, système change control, système documentaire, système réclamations client, système audit).
- **Garantir le suivi de la formation initiale et continue du personnel** de la production et évaluer les besoins de reformation du personnel.
- **Assurer les présences terrain afin de garantir la conformité réglementaire** des installations et des processus et accompagner les équipes opérationnelles (GEMBA, Management confirmation, Auto-inspection).
- **Santé, sécurité et environnement** : formation du personnel (Notices SSE) et évaluation des risques (EDR).
- **Participer à la mise en place de projets transverses et piloter des projets d'amélioration continue au sein de la VSR.**

II. PRESENTATION DU SYSTEME DOCUMENTAIRE SUR LE SITE DE NOTRE-DAME-DE-BONDEVILLE

Comme vu dans la partie I de cette thèse, les référentiels réglementaires et normatifs permettent de définir les attentes en termes de documentation sur un site de production pharmaceutique.

Il ne convient pas que la production d'une documentation soit un exercice de complaisance mais au contraire une activité créatrice de valeur, l'objectif étant d'avoir à disposition une documentation simple, utile qui apporte une valeur ajoutée. Ainsi chaque entreprise est un cas particulier et possède la totale liberté de définir son système documentaire c'est-à-dire identifier les données, documents et enregistrements qui le constituent, s'assurer de leur pertinence et les simplifier, et améliorer si nécessaire.

Le site de NDB définit et applique un système qualité santé sécurité et environnement QSSE de façon à garantir que les matières et les produits soient conformes aux attentes des instances réglementaires et soient de la qualité requise et nécessaire pour l'usage prévu.

L'architecture de la documentation est définie par les 9 chapitres du manuel QSSE d'ASPEN NDB qui décrivent les activités du site (cf. Annexe 1).

1. Gestion QSSE	2. Personnel	3. Documentation
4. Locaux, Équipements et Utilités	5. Maîtrise des matières, Articles et Produits	6. Cycle de Vie du produit
7. Production	8. Contrôle QSSE	9. Gestion des Incidents et Accidents

Figure 8 : Activités Qualité et SSE ASPEN NDB

Les différents types de documents Qualité ⁽³⁶⁾ constituant le système documentaire de l'entreprise ASPEN sur le site de NDB peuvent être représentés à travers la pyramide documentaire ci-dessous.

Tous ces documents doivent donc être gérés et approuvés selon un processus défini et validé par le département de l'assurance qualité et/ou SSE.

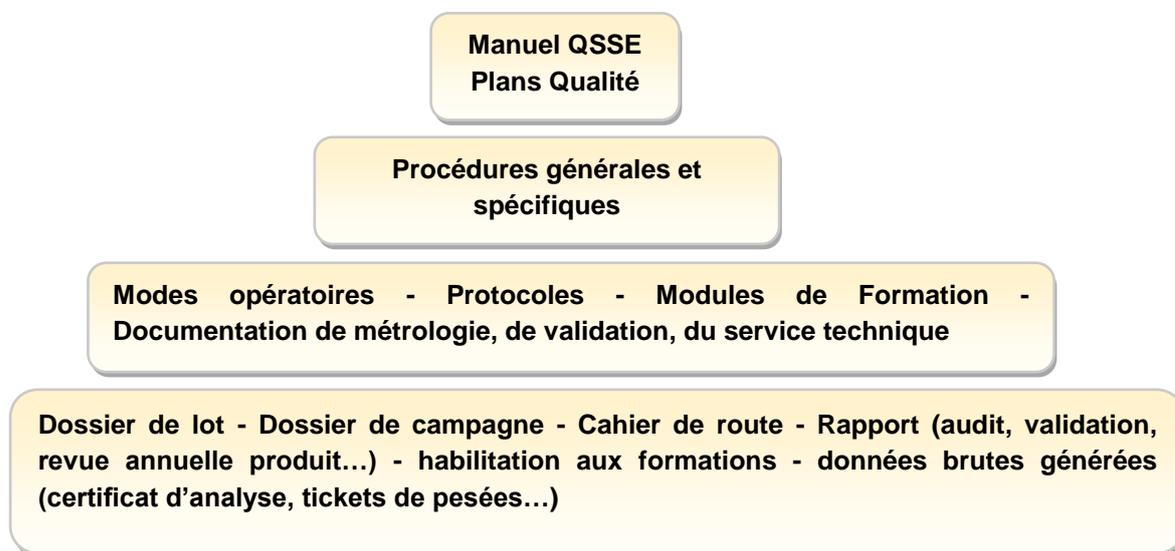


Figure 9 : Pyramide documentaire ASPEN NDB

Le système documentaire du site de NDB est établi selon une démarche en accord avec la gestion par approche processus.

Un processus est défini par la norme ISO 9000 comme un ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie, le produit étant le résultat d'un processus.

L'utilisation de l'approche processus dans la gestion documentaire est une démarche qui s'inscrit dans une logique qualité puisqu'elle permet d'apporter une vision globale axée sur la satisfaction des clients.

La gestion du système documentaire sur le site de NDB peut être résumée à travers la cartographie ci-dessous (cf. Annexe 10) qui présente le processus global.

Ce schéma simple et visuel est un modèle SIPOC (Suppliers - Inputs - Process - Outputs - Customers). Il s'agit d'un outil d'amélioration continue du concept Lean Six Sigma. Il est utilisé pour étudier le processus que l'on veut améliorer. Le SIPOC permet de traduire les attentes du client en spécifications du processus permettant ainsi de visualiser les intrants (inputs) et extrants (outputs) du processus et de donner une vision globale de ce dernier.

Ainsi, les principaux objectifs fixés par la direction du site NDB en ce qui concerne la gestion du système documentaire sont :

- Satisfaction des clients
- Maintien d'un système documentaire à jour, efficace et efficient
- Conformité réglementaire :
 - Fiabilité et intégrité des informations
 - Disponibilité par écrit
 - Veille documentaire
 - Lisibilité, clarté, facilité de compréhension des documents
 - Traçabilité et archivage des documents

Les responsabilités sont correctement définies par la direction et l'AQ Système, garant du bon fonctionnement des systèmes qualité pharmaceutiques sur le site. Les différents acteurs sont :

- les propriétaires et les utilisateurs des documents : qui doivent respecter le processus de gestion documentaire, garantir son intégrité et maîtriser son évolution.
- les relais documentaires au sein de chaque secteur : qui assurent la cohérence documentaire de leur secteur, pilotent le suivi des mises à jour, assurent la disponibilité des dernières versions de documents et contribuent à l'identification et/ou formation du personnel aux nouvelles procédures.
- l'assurance qualité opérationnelle : qui approuve le contenu des documents et veille au respect de la documentation qualité.

- l'assurance qualité documentation : qui garantit le respect du processus documentaire, la cohérence de la documentation par rapport aux référentiels qualité, assure la formation au processus de gestion et contribue au suivi de l'efficacité du système documentaires (indicateurs, audits).

Les indicateurs définis pour le suivi de l'efficacité du système documentaires sont :

- Le nombre de déviations générées en lien avec le système documentaire
- Taux de non-conformité documentaire
- Délai de révision (pourcentage de documents périmés)

Les documents inscrits dans un SMQ suivent un cycle de vie qui leur est spécifique. Ce circuit débute par la création du document et son approbation, sa diffusion auprès des personnes concernées pour prise de connaissance et formation, sa mise en application, sa mise à jour si nécessaire et enfin son archivage. Le schéma en figure 11 permet de résumer la vie d'un document et les différents statuts qui lui sont attribués tout au long de ce parcours.

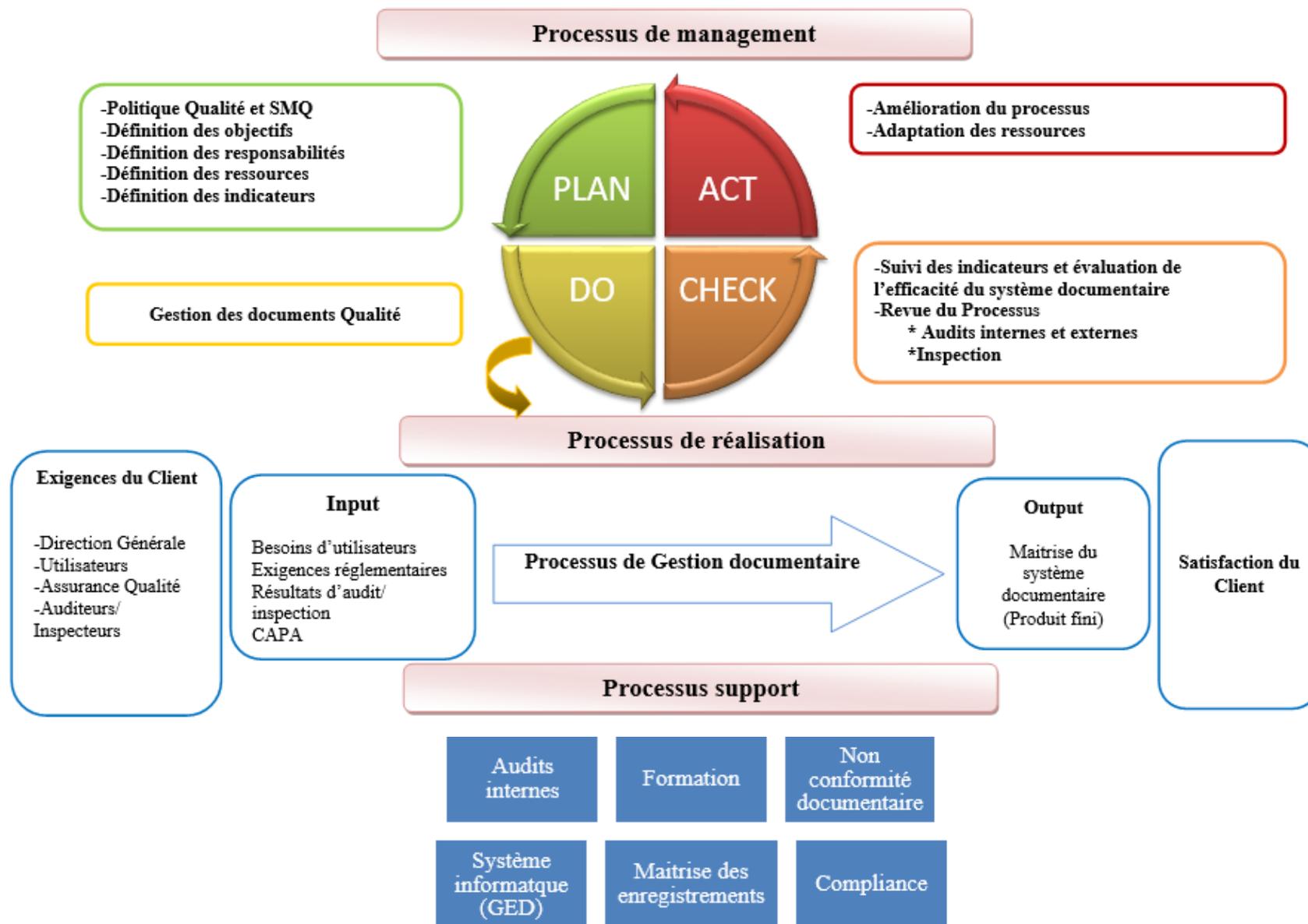


Figure 10 : Cartographie du processus global de gestion du système documentaire sur le site de NDB -
Modèle SIPOC

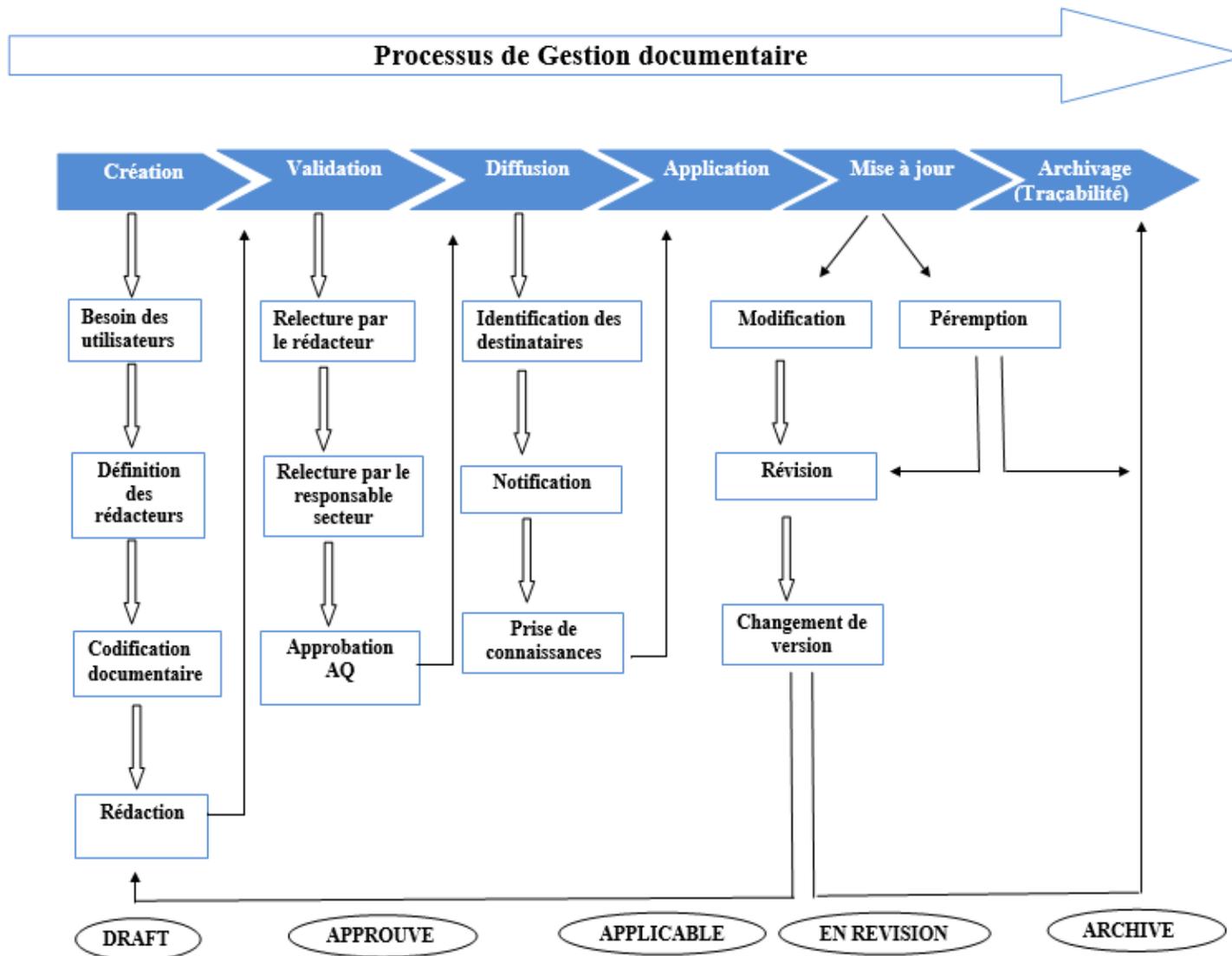


Figure 11 : Le processus de réalisation : Gestion du système documentaire sur le site de NDB

La création d'un document nécessite le recensement et la détection des besoins des utilisateurs dans le but de satisfaire leurs exigences. Une fois le besoin correctement identifié, il s'agit de définir comment le document peut satisfaire le besoin et quelle est la forme la plus appropriée (Procédure, mode opératoire, protocole, module de formation...etc). La phase de création d'un document inclut sa rédaction par une personne compétente dans son domaine, sa mise en forme dans le respect des règles documentaires instaurées par le site et la désignation des personnes vérificateurs du document. A ce stade, le document en cours de rédaction est à l'état de « Draft » et doit posséder un identifiant unique « la référence ou nomenclature ».

Une fois rédigé, une vérification est indispensable avant l'approbation du document : elle consiste à vérifier la faisabilité et la conformité du contenu en termes de réglementation (respect du dossier d'AMM), de validation (respect des paramètres validés), de liens avec d'autres documents et de formation. Le vérificateur doit être qualifié pour une revue pertinente du contenu et doit s'assurer que le document respecte les bonnes pratiques de documentation manuscrite.

L'approbation et la validation du document suivent l'étape de vérification ; Le document est approuvé d'une part par le vérificateur qui valide le fond et la forme après avoir vérifié la pertinence du contenu, et d'autre part par l'AQ qui vérifie la conformité du document aux référentiels réglementaires et qualité et aux exigences clients. C'est cette approbation qui autorise la diffusion du document.

Lorsqu'un document est approuvé, un délai de prise de connaissance de 15 jours pour formation peut être nécessaire avant la mise en application du document. Cette prise de connaissance est réalisée à travers un outil informatique de formation continue Success Factor qui apporte la preuve que le document a été lu et compris par les futurs utilisateurs. Une formation peut être nécessaire pour assurer la compréhension des documents approuvés, mais elle n'est cependant pas obligatoire. A ce stade, le document est approuvé mais non encore applicable. La diffusion du document permet sa mise en application.

Une fois le document sur le terrain, celui-ci est susceptible d'être modifié. Deux situations peuvent conduire à sa mise à jour et au passage à une version supérieure :

- Une modification suite à des changements internes, des écarts, des améliorations ou une évolution des référentiels.
- Une révision périodique à la fin de la date de validité du document. La révision doit tenir compte des changements réalisés sur le plan pratique.

Un document peut également être supprimé du système documentaire s'il est devenu obsolète et non applicable. Toute suppression de document doit être justifiée, tracée et approuvée par les personnes

compétentes. Il sera alors archivé dans un environnement approprié pendant une période définie selon le processus de stockage des documents archivés.

Le cycle de vie d'un document se termine par sa destruction définitive (document et copies officielles) une fois la durée de rétention écoulée.

A chaque étape du cycle de vie des documents, des dispositions doivent être mises en place afin d'assurer la maîtrise documentaire. Des audits internes doivent être régulièrement réalisés pour suivre l'évolution globale du système documentaire.

III. CONTEXTE DOCUMENTAIRE ACTUEL SUR LE SITE DE NOTRE-DAME-DE-BONDEVILLE

1. CONTEXTE SUITE AU RACHAT DU SITE

Comme vu précédemment dans l'historique du site de NDB, celui-ci a été repris officiellement par le groupe pharmaceutique sud-africain ASPEN en Mai 2014. Le point de départ de ce projet d'amélioration continue se situe dans ce contexte de rachat. Des engagements contractuels avec le laboratoire GSK ont été négociés parmi lesquels figure l'obligation de transférer la documentation opérationnelle vivante GSK en version ASPEN et ce dans un délai d'une année soit avant le 1^{er} Mai 2015. Le non-respect du délai imparti encourait la direction à des pénalités financières non négligeables (de l'ordre de plus de 1000 euros par document non transféré) et à un risque de remarque lors d'inspections ANSM ou FDA.

Du fait des enjeux économiques et réglementaires susceptibles d'être engendrés, ce projet figurait parmi les objectifs stratégiques de la direction du groupe ASPEN NDB déployés par le Site Leadership Team (SLT).

Les documents concernés par ce transfert sont tous les documents Qualité et SSE hérités du système documentaire du laboratoire GSK et qui rentrent dans la catégorie de documents dits « Vivants » car évoluent en permanence (procédures, standards, guides, instructions de fabrication, modules de formation, notices EHS); ont été exclus de cette catégorie, tous les documents faisant l'objet d'enregistrements établis sous la responsabilité du laboratoire GSK tels que les protocoles et rapports, bilans, rationnels et contrats qualité.

Ainsi plus de 1000 documents sur le site (tous services inclus) devaient être transférés en documents opérationnels ASPEN dans un délai d'un an après le rachat du site.

Indépendamment de ce contexte, l'une des ambitions du site de NDB était de procéder à une simplification de la documentation des différents secteurs avant la mise en place d'un processus de gestion et validation électronique des documents (GED).

De ce fait, un projet d'optimisation de la documentation opérationnelle présenté sous l'intitulé de « Revamping documentaire » a été proposé à la direction par le service Operational Excellence (OE), service support créé pour répondre aux besoins des différents secteurs du site NDB en termes d'amélioration continue et de Lean.

D'un point de vue timing, ce projet correspondait parfaitement aux attentes de la direction NDB puisqu'il se positionnait dans la continuité du premier projet de transfert de la documentation opérationnelle GSK en ASPEN. Ce dernier était une opportunité de faire un état des lieux de la documentation opérationnelle et d'évaluer l'efficacité du système documentaire sur le site de NDB. De plus le transfert de la documentation ne correspondait pas uniquement en un transfert de trame à trame, mais visait également une simplification de l'arborescence documentaire, étape préliminaire à la phase ultime du projet qui est la simplification de l'environnement documentaire au poste de travail.

Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous limiter au secteur de la Value Stream Remplissage dont les documents représentent presque la moitié de la documentation du site de NDB. Ce projet d'optimisation a été mené en étroite collaboration entre le service Compliance Production VSR et le service OE.

2. ETAT DES LIEUX DE LA DOCUMENTATION AU SEIN DE LA VALUE STREAM REMPLISSAGE

Une étape préliminaire à l'optimisation de la documentation, et qui sera développée en partie IV de cette thèse, a permis de recenser tous les documents de la VSR et de faire un état des lieux. L'IPO (input process - output process) suivant résume la situation actuelle de la documentation du pôle remplissage et donne une vision globale du projet et des facteurs qui ont motivé sa mise en œuvre.

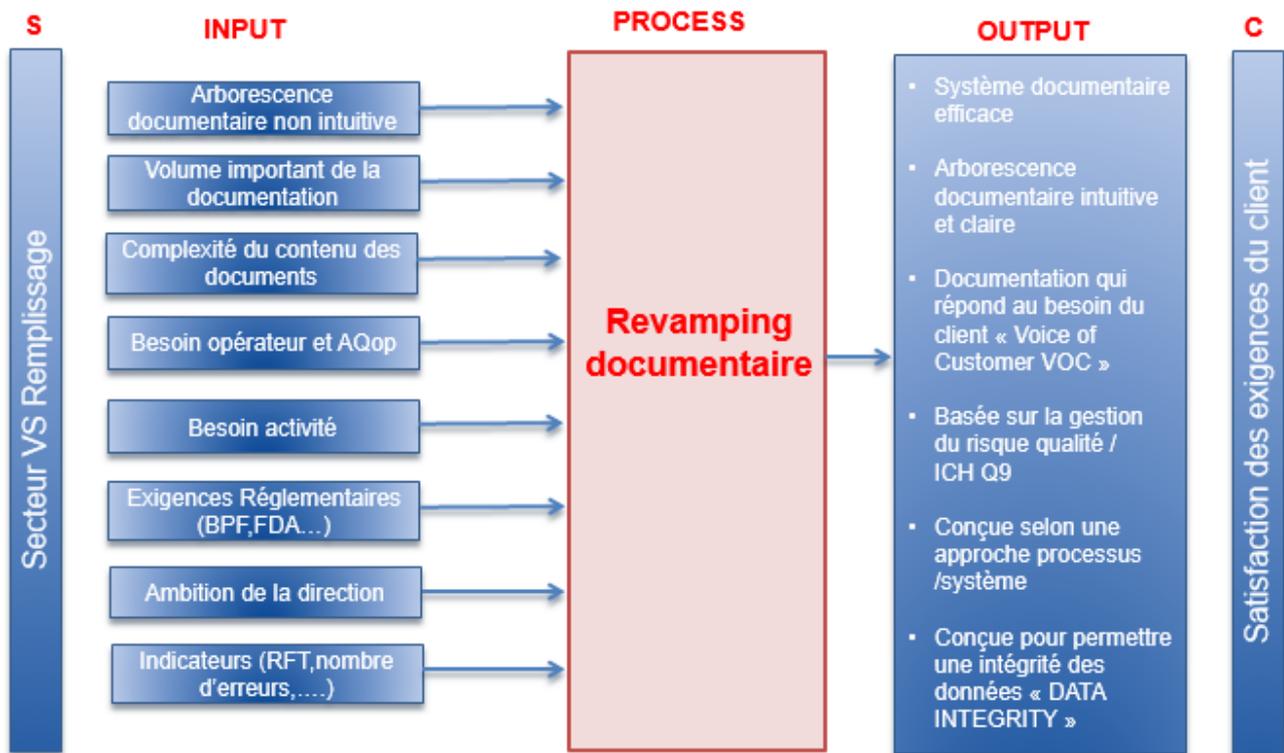


Figure 12 : Les intrants et les extrants du processus d’optimisation du système documentaire « modèle IPO »

La Value Stream Remplissage du site NDB regroupe 2 blocs de production : le bâtiment A ou bloc 2 qui abrite 3 lignes de production et le bâtiment T qui abrite 2 lignes de production dont une qui était en cours de qualification de la performance au moment où le projet débutait. L’état des lieux a porté sur l’ensemble de la documentation des deux blocs de production de la VSR.

Le constat réalisé a permis de conclure que l’arborescence documentaire de la VSR était non intuitive et manquait de clarté pour les utilisateurs et principalement les opérateurs. Cette situation s’explique d’une part par l’existence d’un nombre trop important de documents au niveau du pôle remplissage (plus de 450 documents) mais surtout par la diversification des documents au poste de travail.

En effet, **plusieurs documents issus du système documentaire GSK** regroupant procédures, standards, guides, instructions de fabrication et modules de formation **décrivaient une seule et même activité**. L'opérateur se retrouvait perdu au poste de travail à cause de cette **redondance documentaire** qui n'était pas en faveur de son activité et était très souvent **source d'erreur humaine**.

L'analyse du système documentaire sur le site de NDB avant le début du projet peut être résumée par une **complexité de la documentation au poste de travail** :

- Beaucoup de documents (volume important) issus du système documentaire du laboratoire GSK.
- Procédures rédigées sous forme de « bible » à partir de Guidelines complexes héritées du SMQ du laboratoire GSK.
- Manque de cohérence entre l'information et la typologie des documents : des procédures faisant objet de modes opératoires, beaucoup de détails techniques.
- Absence de lien entre les documents ; certains documents sont créés en réponse à des déviations ou CAPA (actions correctives et actions préventives).
- Redondance des informations : mêmes informations retrouvées dans des standards, des guides, des instructions de fabrication...
- Mais aussi absence d'informations : certaines activités ne sont pas décrites dans les procédures alors qu'elles sont réalisées régulièrement. La documentation n'était pas totalement alignée avec les différents procédés de fabrication.
- Beaucoup de documents obsolètes.
- Des dossiers de lot volumineux, des cahiers de route très hétérogènes avec de nombreuses redondances d'informations entre eux et avec les procédures. Ce qui entraîne par conséquent un temps de revue documentaire plus important.

Ainsi, la documentation ne répondait pas au besoin de l'opérateur de production ; ce dernier est notre premier client puisqu'il s'agit de l'utilisateur final de la documentation à partir duquel le besoin d'amélioration est exprimé. Elle ne répondait pas également aux besoins des services supports tels que l'AQOp qui joue un rôle important dans la maîtrise de la documentation qualité et plus précisément la revue et approbation des documents qualité.

Par ailleurs, une telle situation n'est pas compatible avec les exigences réglementaires (BPF, FDA...) qui insistent sur l'importance d'établir une documentation claire, sans ambiguïté et parfaitement adaptée aux activités et installations.

« On subissait notre documentation au lieu de l'exploiter »

Cette étape nous a permis de réaliser que le système documentaire sur le site de NDB est **très complexe** et qu'il y avait donc un réel besoin d'amélioration.

IV. MESURES ENTREPRISES SUR LE SITE DE NOTRE-DAME-DE-BONDEVILLE

Face au contexte actuel suite au rachat du site de NDB, de la faible performance du système documentaire existant, et dans un souci d'amélioration permanente, la direction ASPEN NDB a centré ses objectifs sur la nécessité de respecter les engagements pris vis-à-vis de son prédécesseur le laboratoire GSK et d'optimiser le système documentaire au poste de travail afin de répondre aux besoins des utilisateurs et d'améliorer la performance en termes de production et libération pharmaceutique des lots produits.

1. ENGAGEMENT DE LA DIRECTION⁽³⁷⁾

Selon la norme ISO 9001, l'engagement de la direction est une exigence capitale pour 2 raisons distinctes et complémentaires.

La première raison est que la démarche qualité vise à atteindre des objectifs, qu'on appellera objectifs qualité. Ces objectifs sont issus de la politique qualité de la direction et visent à satisfaire le client. La norme ISO 9001 part du principe que l'élément important à prendre en compte dans la satisfaction du client est qu'on lui livre un produit conforme à ses exigences. L'entreprise, à commencer par son directeur, doit donc répondre à la question « quels sont les éléments de satisfaction attendus par nos clients ? » : la qualité du produit, les délais, le service, la documentation fournie, ... etc. Ces éléments de réponse sont importants car ils vont servir de base pour l'élaboration des indicateurs, et l'élaboration d'une éventuelle enquête de satisfaction du client.

C'est donc pour répondre aux objectifs définis et validés par la direction que la démarche qualité se met en place.

Le second principe de la norme ISO 9001 est qu'il faut continuellement améliorer la qualité des produits et des processus qui contribuent à son élaboration ce qui justifie de l'importance de l'engagement de la direction.

La direction doit s'engager à favoriser la démarche d'amélioration continue. Par ses actes et par ses discours, la direction soutient donc le rôle du responsable qualité. Elle légitimise la mise en place d'indicateurs qualité qu'elle aura pris soin de définir, et qu'elle suivra régulièrement. Elle prend des décisions concernant la mise en œuvre ou non d'éventuelles actions d'amélioration mais surtout elle définit la stratégie de management (des ressources et budget alloués par exemple : piloter un projet dont l'objectif est la mise en place d'un outil plus performant, dégager du temps pour l'analyse des causes de problèmes, financer une formation d'auditeurs internes, ...etc).

Ces 2 raisons sont complémentaires, car lorsque l'on met en place une démarche qualité utile qui répond aux objectifs de la direction, alors la direction y est associée parce qu'elle sera convaincue de cette utilité, qu'elle aura compris qu'elle a besoin de toutes les dispositions mises en place pour assurer la qualité (faire bien du premier coup si possible) et s'améliorer (éviter de reproduire les mêmes erreurs).

Ainsi, la direction Site d'ASPEN NDB s'est impliquée pleinement dans une démarche d'amélioration continue à travers la mise en œuvre de ce projet d'optimisation de la documentation opérationnelle. L'objectif principal était de construire une stratégie intelligente et synthétique qui permettra de travailler sur l'obtention d'une documentation Lean et efficace. Des réunions de planification ont été organisées entre la direction du Site, la direction de la VSR et la direction Qualité. Elles ont permis de définir les responsabilités de chaque secteur, les objectifs à atteindre, les délais à se fixer dans l'atteinte de ces objectifs et d'insister sur la nécessité de s'investir dans ce projet et de motiver les équipes opérationnelles.

Ainsi le projet s'est déroulé en deux temps :

- la première étape représentait une étape préliminaire qui a permis de préparer le terrain pour la phase d'optimisation (deuxième étape). L'objectif principal était l'obligation de transférer toute la documentation vivante du laboratoire pharmaceutique GSK en documentation ASPEN dans le délai imparti. Cette étape était également l'opportunité d'analyser tous les documents du pôle remplissage ce qui a permis d'établir l'IPO présenté précédemment (cf. Figure 12) et d'aboutir à une proposition de la nouvelle arborescence documentaire de la VSR simplifiée.
- la deuxième étape concernait l'optimisation proprement dit de la documentation opérationnelle d'une ligne de production de la VSR, ligne 12.3, choisie comme ligne pilote

du projet. Le travail réalisé s'est focalisé sur toute la documentation de la ligne 12.3, aussi bien les documents opérationnels qui ont servi à la construction de nouveaux modes opératoires synthétiques et exhaustifs décrivant les activités de la ligne, mais également les documents d'enregistrement (simplification du dossier de lot et cahier de route).

2. OUTIL D'OPTIMISATION DE LA DOCUMENTATION AU SEIN DE LA VALUE STREAM REMPLISSAGE

A) LEAN MANAGEMENT⁽³⁸⁾

Le Lean management au sens littéraire de la traduction est « le management du dégraissage » qui permet d'optimiser les processus des organisations en identifiant et en supprimant le gaspillage.

Une entreprise LEAN dite aussi agile est avant tout une entreprise qui a décidé de s'alléger de tout le superflu et de s'adapter et répondre en permanence au client et à l'offre pour devenir réactive dans un contexte mondial instable.

Le Lean Management a été inventé dans les années 70 par Toyota. Le concept s'appliquait à l'origine au Manufacturing (KANBAN, SMED, TPM, Zéro-défaut) puis a été étendu par les Américains à l'ensemble de l'entreprise. Il concerne tous types d'entreprise mais également tous domaines de l'entreprise et peut être décliné en Lean Manufacturing (optimisation des secteurs productifs), Lean Development (développement de nouveaux produits) et Lean Administration (applicable aux secteurs non productifs).

Mr Ohno TAIICHI, un ingénieur industriel japonais, considéré comme le père du système de production de Toyota et dont le principal concept était le juste-à-temps a dit :

« Tout ce que nous faisons, c'est de surveiller le temps qui s'écoule, depuis le moment où le client nous passe commande, jusqu'à celui où nous encaissons l'argent. Et nous réduisons ce temps en éliminant tout ce qui est gaspillage et n'apporte pas de valeur ajoutée ».

Le Lean management fait appel à l'analyse des processus, à l'élimination des non-valeurs ajoutées (les MUDAS japonais, c'est à dire les gaspillages) et à la régularisation du flux tout au long de la Supply Chain. La notion de valeur ajoutée peut être distinguée sous deux angles :

- La valeur ajoutée pour le Client : correspond à une activité dont le client externe est prêt à payer pour satisfaire ses besoins et/ou objectifs.

- La valeur ajoutée pour l'organisation : correspond à une activité qui n'apporte pas de valeur pour les clients externes mais qui permet l'atteinte d'objectifs organisationnels.

L'application d'une démarche Lean est essentiellement basée sur la réduction des activités à non-valeur ajoutée dans les processus de l'entreprise et ceci passe par l'élimination des gaspillages. Par exemple, le Lean manufacturing fait référence à 8 formes de gaspillage décrit par Ohno TAIICHI et LINKER⁽³⁹⁾ :

- **La surproduction** : produire plus que le besoin du client, produire avant la commande et avant que le client ne soit identifié, réaliser une tâche qui ne répond pas aux exigences du client.
- **Le surstockage** ou stock inutile : générant une utilisation d'espace ainsi qu'une gestion des stocks coûteuse et consommatrice de temps.
- **Les transports et déplacements inutiles** : tout transport est essentiellement un gaspillage et doit être minimisé.
- **Les mouvements inutiles** : tous les déplacements inutiles de personnel et les gestes de travail superflus qui ne contribuent pas directement à l'ajout de valeur.
- **Les traitements inutiles** : toutes opérations non strictement nécessaires contribuant à dépasser les attentes du client et mobilisant des ressources.
- **Les erreurs, défauts et rebuts** : tout ce qui n'est pas bon du premier coup et nécessite une correction : fabriquer des produits non-conformes entraîne la mise au rebut ou le retraitement de ces produits, gaspillant temps, main d'œuvre et matière première.
- **Le temps d'attente** qui ralentit un processus et empêche le passage à l'étape suivante.
- **La sous-utilisation des compétences** : un manque de formation, un management rigide et autoritaire, peu de motivation, peu de reconnaissance et d'implication entraînent une sous-utilisation des compétences des employés.

De nombreuses publications traitent du Lean Management : le livre « **Lean Thinking** » (1996) de James P. Womack et Daniel T. Jones a rendu populaire le Lean aux Etats Unis, mais également plusieurs travaux qui ont suivi, parmi lesquels « **Team Toyota** » (1996) de Terry L. Bresser et « **The Toyota Way** » (2004) de Jeffrey K. Liker , qui ont permis de clarifier les concepts et les pratiques Lean et de mieux comprendre les fondements sur lesquels ce système repose.

Bien que différents auteurs et entreprises identifient un nombre variable de principes, un consensus existe autour de la définition du système Lean.

Une étude⁽⁴⁰⁾ exhaustive des concepts du Lean Management cités par 26 auteurs a conduit à conclure que ces principes pouvaient être regroupés en 6 grands concepts Lean communs:

- **La chasse au gaspillage** : élimination des 8 types de gaspillage décrits plus haut.
- **Le juste à temps** : vise à fabriquer le produit en quantité juste nécessaire, au moment voulu et disponible à l'endroit voulu. Le concept de juste à temps est défini à partir des notions principales suivantes : le lissage de la charge de travail, le flux tiré, l'utilisation de systèmes Kanban et la réduction des temps de changement de série (SMED)
- **L'amélioration continue ou Kaizen (amélioration par petits pas)** : c'est une démarche graduelle et douce qui s'oppose aux réformes brutales et qui repose essentiellement sur la roue de Deming ou approche PDCA. Cette méthode, qui est un des fondements de l'amélioration continue se déroule en 4 étapes :
 - Etape 1 : Plan (Préparer) : consiste en la définition de la politique qualité et des objectifs fixés par l'entreprise, la manière de les atteindre et de les satisfaire, les exigences du client mais aussi la planification des ressources (humaine, budgétaire, infrastructure).
 - Etape 2 : Do (Développer) : consiste en la réalisation et mise en œuvre des différents processus qui permettront l'atteinte des objectifs.
 - Etape 3 : Check (Contrôler) : consiste en la vérification de l'atteinte des objectifs initialement fixés. Il s'agit d'une étape d'évaluation et d'analyse grâce à des indicateurs préalablement fixés.
 - Etape 4 : Act ou React (Ajuster, Réagir) : consiste en une étape de réajustement et amélioration dans le but d'atteindre les objectifs.

De plus, pour éviter de revenir en arrière, une cale est placée sous la roue qui l'empêche de redescendre et qui symbolise la mise en place de standard tel qu'un système qualité.

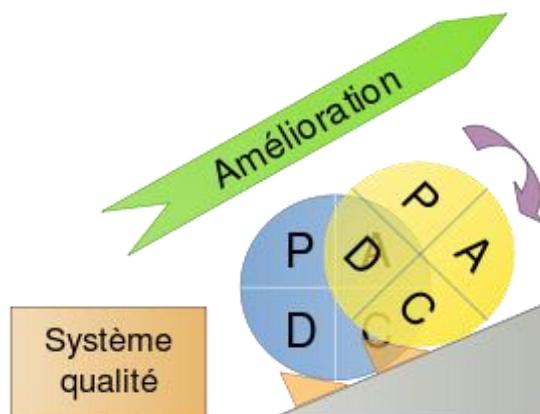


Figure 13 : Roue de DEMING⁽⁴¹⁾

- **La qualité parfaite** : qui est obtenue grâce à plusieurs principes : l'optimisation, la recherche de la perfection, la culture de résolution de problèmes (5 pourquoi).
- **Le management visuel** : repose sur l'utilisation d'indications visuelles pour garantir le bon déroulement des activités.
- **Le management des hommes** : regroupant notamment les principes de travail en équipe et de multifonction des équipes.

Le Lean management est une approche orientée processus client qui vise à s'adapter à tous les changements de situation. Il permet aux entreprises de s'inscrire dans une démarche de réduction des coûts durable en impliquant l'ensemble des collaborateurs. La démarche exige une transformation complète de la manière qu'a une entreprise de conduire ses projets. Le succès de cette transformation nécessite beaucoup de temps ainsi que de la persévérance.

L'approche du Lean est souvent abordée avec l'approche du **Six Sigma**. Le Six Sigma est une méthode basée sur l'exploitation statistique des données permettant d'analyser et de maîtriser les paramètres influents d'un processus et donc d'en supprimer la variabilité. Cette méthode est née il y a déjà quelques années au sein des usines Motorola USA. Reprise avec succès par de grands groupes tel Général Electric, le Six Sigma a mûri et a évolué pour devenir aujourd'hui une méthode globale de management et de développement stratégique. Le premier point que l'on doit avoir à l'esprit dans une démarche Six Sigma est la satisfaction du client. Un projet Six Sigma doit apporter une amélioration significative au client. Pour cela, on doit s'intéresser à ce que souhaite réellement le client, non pas à ce qu'on pense qu'il souhaite.

La tendance actuelle envisage de plus en plus souvent les projets en associant une démarche de Lean management à la méthode Six Sigma afin de cumuler les avantages combinés des deux approches donnant ainsi le « Lean Six Sigma ». En effet, le Lean est une méthode d'amélioration systématique des processus. La méthode intervient sur la diminution des temps de cycle, le juste à temps, l'amélioration non seulement de la fluidité mais aussi de la flexibilité. Le 6 Sigma vise à la réduction drastique de toutes les formes de variations en dessous d'une fourchette correspondant à la satisfaction client. La juxtaposition des deux approches, toutes deux orientées processus, permet justement de piloter globalement la démarche d'amélioration en tenant compte de l'ensemble des attentes clients en matière de qualité, de délais et de coûts.

LES APPORTS COMPLÉMENTAIRES DE LEAN ET SIX SIGMA	
Lean	Six Sigma
<p><i>Objectifs principaux</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Éliminer les gaspillages ; • Rapidité avec moins de ressources (« Faire plus, plus vite ») ; • Approche intuitive, résolution de problèmes simples. 	<p><i>Objectifs principaux</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduire la variabilité ; • Qualité ; • Approche analytique et rationnelle, résolution de problèmes complexes.
<p><i>Outils exploités (exemples)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Value Stream Mapping, 5S ; • Analyse de la valeur ajoutée ; • Juste À Temps ; • Standardisation des méthodes de travail ; • Kaizen. 	<p><i>Outils exploités (exemples)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Voix du Client (VOC) ; • Statistiques ; • Outils par étapes du DMAIC (SIPOC, Ishikawa, AMDEC...); • Cartes de contrôle.
<p><i>Résultats</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Résultats visibles à court terme, par « petits pas », vers la pérennisation. 	<p><i>Résultats</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • « Fruits mûrs » (gains relativement rapides) ; • Résultats à moyen et long terme.

Figure 14 : Complémentarité LEAN et SIX SIGMA⁽⁴²⁾

B) LEAN MANAGEMENT APPLIQUE AU SYSTEME DOCUMENTAIRE^{(43) (44)}

Le Lean management appliqué au système documentaire est également appelé « Lean documentation ».

La plupart des entreprises construisent leur SMQ sans tenir compte de la notion de Lean ce qui aboutit à une trop grande densité documentaire des systèmes de Management .Ce point est identifié comme un frein majeur à la mise en œuvre efficace et pertinente d'un système de Management type ISO.

Nous retrouvons dans la bibliographie, plusieurs études qui ont porté sur l'analyse du système documentaire d'entreprises et qui a conduit au constat suivant : les entreprises possèdent des systèmes documentaires trop complexes.

Mike Micklewright, directeur du Kaizen Institute Américain et auteur du livre « Lean ISO 9001 » publié en 2010, a analysé l'origine de la complexité du système documentaire dans un chapitre de son livre s'intitulant « Pourquoi le système de documentation devient trop « gros » ». Cette analyse a permis de mettre en avant 18 causes qui ont été classées à l'aide de l'outil 6M.

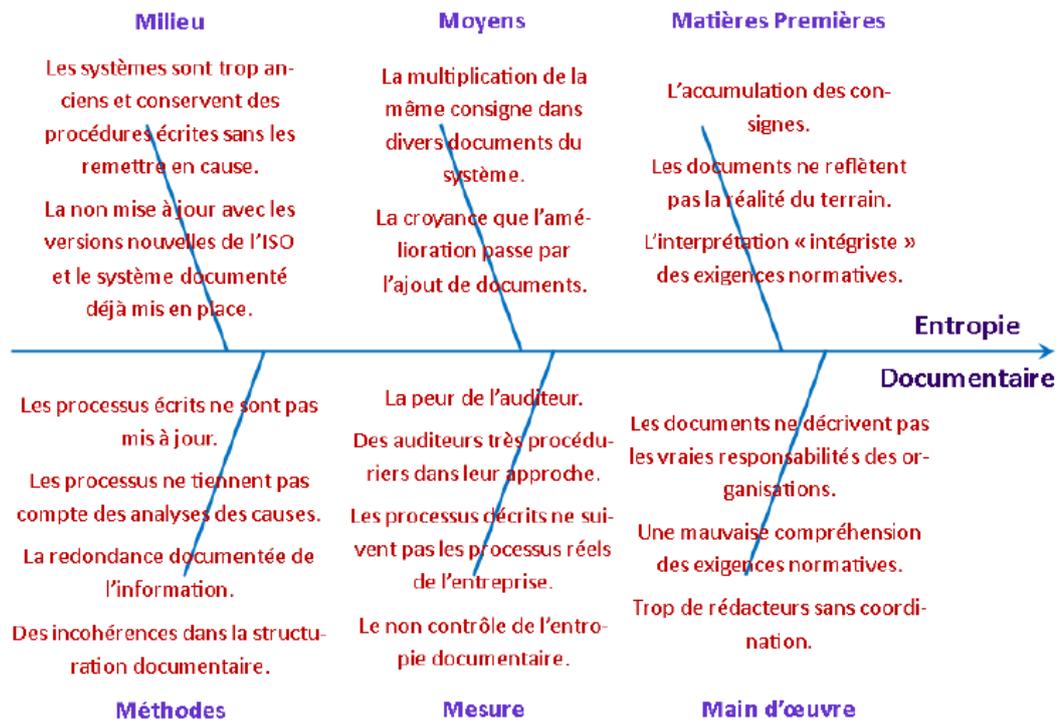


Figure 15 : Causes d'entropie documentaire selon Micklewright - Auteur du « Lean ISO 9001⁽⁴³⁾

Ainsi cet auteur insiste essentiellement sur la notion de redondance de l'information documentée qui est quasi présente dans le système documentaire mais également sur la notion de documentation ne reflétant pas le terrain et orientée beaucoup plus vers la peur d'une remarque lors d'inspection/audit plutôt que vers l'atteinte de la satisfaction des besoins de l'opérateur.

Le problème avec un système documentaire trop complexe et redondant c'est qu'il aboutit forcément à long terme à une perte de la maîtrise de nos processus.

Plusieurs cas de figures peuvent être présentés et qui sont la conséquence d'une documentation non Lean :

- Peu de gens suivent des procédures longues, complexes et redondantes car cela est trop fastidieux et déroutant.
- Peu de gens se réfèrent à une procédure pour savoir comment remplir les tâches, car celles-ci sont trop compliquées, non intuitives et peuvent porter à confusion.
- Ceux qui approuvent un document qualité ne lisent pas le document dans son intégralité, car il est trop long et confus.

- Par conséquent, si le document n'a pas été correctement examiné et approuvé, il contiendra des inexactitudes et des écarts par rapport aux spécifications mentionnées dans la réglementation.

Micklewright est donc arrivé à conclure à travers son analyse la présence d'une entropie documentaire, ce qui était rarement générateur de valeur.

L'auteur propose alors de mettre en œuvre une démarche de type 5S sur la documentation existante pour l'alléger et faire le juste nécessaire. Il propose ensuite d'intégrer la pratique du Lean dans ce système allégé afin d'optimiser la documentation.

Cette méthode a eu un très bon écho et a démontré son efficacité dans les entreprises déjà certifiées ISO 9001 car elle propose un allègement de l'existant et permet d'introduire le Lean Management en compatibilité avec une organisation certifiée.

L'application d'une méthodologie Lean Six Sigma à la documentation d'une entreprise permettrait de mesurer la performance du système documentaire et/ou d'établir un processus de valeur ajoutée. Ceci passe donc par l'analyse de la documentation existante et la recherche des non valeurs ajoutées afin de pouvoir appliquer une approche Lean et alléger ce système de tout superflu.

La recherche de la valeur ajoutée au sein de la documentation revient ainsi à poser plusieurs questions du genre :

- Est-ce que la documentation est suffisante pour effectuer les opérations ? Est-ce que toutes les opérations du processus sont décrites? Est ce qu'il y a des parties du document qui n'ont pas de valeur ajoutée et dont on peut se passer ?
- Est-ce que les opérations critiques sont décrites en détail ? Est-ce qu'on insiste sur les points critiques Qualité - SSE ?
- Est-ce que cette section du document sera vraiment lue ?
- Est-ce que ce document est vraiment intuitif pour l'opérateur ? N'est-il pas trop complexe à la compréhension ?
- Quelles sont les opérations qui nécessitent l'utilisation régulière des documents au poste de travail ?
- Est-ce que ce document n'est pas redondant avec un autre ? Peut-on faire référence à un autre document ou une partie de ce document qui indique déjà les mêmes informations ?

Il existe aujourd'hui dans l'industrie pharmaceutique, de nombreuses réflexions sur la simplification de la documentation au poste de travail mais également la formation des opérateurs, car ce sont deux

thématiques qui sont étroitement liées. Le domaine de l'industrie pharmaceutique produit énormément de documents, mais ils sont trop souvent conçus pour répondre à la réglementation plutôt qu'aux besoins des utilisateurs.

Un des exemples d'application du Lean management sur la documentation opérationnelle en industrie pharmaceutique a été démontré à travers la coopération de la société OXO Pharma avec de nombreux groupes pharmaceutiques en France (Sanofi Pasteur/ Site de Neuville, Leo Pharma/Site de Vernouillet) pour la conception de la documentation d'une nouvelle unité de biotechnologie ou la simplification de dossiers de lot. L'approche de cette société consiste à trouver un juste milieu entre exigences réglementaires et performance, et à travailler en étroite collaboration avec les différents interlocuteurs sur le terrain notamment les opérateurs afin de répondre à leurs besoins. Par ailleurs, cette société a développé un indicateur de suivi du taux d'efficacité documentaire « TED » qui permet de mesurer la performance du système documentaire en regardant si la documentation au poste remplit trois fonctions :

- Elle est complète et couvre toutes les opérations critiques
- Disponible à portée de main, ergonomique
- Compréhensible et à jour.

Cette société a accompli des résultats spectaculaires en termes de simplification documentaire avec une évolution de ce TED de 28% à 90% et une réduction du volume documentaire de plus de 50%.

Comme nous l'avons évoqué au tout début de ce chapitre, les organisations actuelles n'intègrent pas suffisamment si ce n'est pas du tout la notion de Lean lors de la mise en place de leur SMQ ce qui est très souvent source de complexité au niveau de la documentation de ce dernier.

Une publication parue en novembre 2014 dans le cadre de la 10^{ème} conférence Francophone de Modélisation, Optimisation et Simulation « MOSIM » propose de mettre en perspective et en synergie deux démarches d'amélioration continue souvent antinomiques dans les organisations actuelles : les outils du Lean Management et la norme ISO 9001 laquelle repose déjà sur un modèle documenté organisationnel.

L'objectif principal de cette approche est l'intégration d'un axe supplémentaire à la pyramide documentaire. Il s'agit de l'axe « Lean Process ». Cet axe a un impact direct sur l'approche documentée de la norme et permet de mettre en œuvre des systèmes documentés allégés en volumétrie documentaire et agiles avec les organisations d'une entreprise, tout en garantissant la certification par un organisme certificateur ainsi qu'une compatibilité avec les outils du « Lean Management ». Le point de départ de l'analyse présentée n'est pas l'organisation existante sur

laquelle vient se déployer le Lean Management, mais l'application directe des concepts du Lean Management à la norme ISO 9001 au moment de sa mise en place dans une entreprise souhaitant se faire certifier.

L'objectif est de proposer « in fine » un système documentaire optimisé et compatible avec les certifications ISO demandées par ou pour l'entreprise.

Cet article présente le déploiement du Lean process sur les différentes strates de la pyramide documentaire du niveau organisationnel jusqu'au niveau opérationnel. Il se base sur l'application des 6 principaux concepts du Lean management décrits précédemment.

- La chasse au gaspillage : consiste à réaliser un Muda documentaire et une optimisation/compilation des documents exigés par la norme. Par exemple, la norme ISO9001 fait référence à un manuel organisationnel mais sans exigence de volume. Les procédures exigibles sont au nombre de six mais il est possible de les compiler car il n'est pas spécifié au niveau de la norme qu'elles doivent être séparées.
- Le juste à temps : fait suite à la première étape et consiste à rédiger le système documenté à partir de l'analyse des Mudas et identifier le juste nécessaire en termes de documentation.
- L'amélioration continue par les processus : passe par une analyse sous forme d'une cartographie de processus des exigences de la norme ISO vis-à-vis des différents processus de l'entreprise. L'entreprise n'aura plus alors qu'à positionner son organisation par rapport à cette cartographie. L'amélioration continue se fera à travers le déploiement du concept Kaizen (amélioration par petits pas) et Hoshin (Méthode de management basée sur la concentration de tous les efforts et toutes les ressources d'une entreprise dans la réalisation rapide d'un objectif) sur les processus de l'entreprise.
- La qualité parfaite ou Jidoka des processus (description issue du terrain de l'entreprise) est l'animation des processus par des pilotes identifiés qui ont la responsabilité de mener les actions nécessaires afin d'atteindre les objectifs définis par la direction. Le terme COPIL (comité de pilotage) est souvent usité pour identifier les pilotes.
- Le management visuel : communication visuelle de l'organisation mise en place dans l'entreprise et qui se traduirait par des ilots documentaires simplifiés où l'ensemble des collaborateurs trouve le juste nécessaire pour être conforme aux exigences opérationnelles de la norme. Les exigences de la norme sont alors perçues comme accessibles et moins contraignantes.
- Le management des hommes : assure la polyvalence des collaborateurs via les fonctions des ressources humaines et l'esprit de travail en équipe.

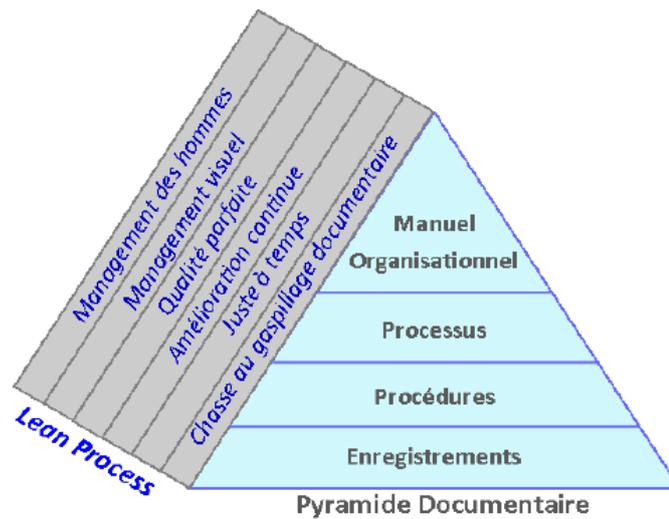


Figure 16 : Positionnement du Lean Process en complément à la pyramide documentaire de l'ISO ⁽⁴³⁾

Cette approche a été appliquée dans certaines entreprises qui ont bénéficié des travaux de ces chercheurs ; les résultats sont très significatifs sur la mise en œuvre du SMQ avec une quantité de documents allégée.

Elle devrait être un modèle à suivre et à envisager pour toute entreprise souhaitant acquérir une certification ISO 9001.

TROISIEME PARTIE :
EVALUATION DE L'EFFICACITE DU SYSTEME
DOCUMENTAIRE :
FACTEURS INFLUENCANTS ET ENJEUX

I. FACTEURS INFLUENCANT LA ROBUSTESSE DU SYSTEME DOCUMENTAIRE

Le système documentaire doit être considéré comme la clé de voûte des activités d'une entreprise. Sans cet élément essentiel, l'organisation serait déstructurée. De plus, il est primordial d'en assurer la maîtrise de façon à éviter des dérives potentielles (duplication de documents, créations inutiles, obsolescence....) et dans le but de maintenir son efficacité.

L'efficacité de la documentation résulte de la qualité de sa conception. Pour cela, «un bon document» doit se suffire à lui-même, être clair, simple et accessible à son utilisateur.

D'après une étude réalisée par Alain-Michel Chauvel auteur de l'ouvrage « Méthodes et outils pour résoudre un problème »⁽⁴⁵⁾, **70% des utilisateurs de procédures ne lisent jamais l'ensemble du document en raison de sa mauvaise lisibilité.**

En effet, un constat fréquent sur les systèmes documentaires des entreprises certifiées a conduit à la conclusion suivante : ces derniers sont lourds (volume de documents trop important, redondance documentaire) et difficiles à maîtriser (fort temps d'accès à l'information, documents peu accessibles, mise à jour complexe, etc...). Le système documentaire doit donc être remis en cause et vérifié régulièrement afin qu'il soit adapté aux besoins des utilisateurs.

La problématique aujourd'hui réside dans le fait que le monde pharmaceutique est soumis à de nombreuses contraintes, la pression sur la qualité du produit augmente (corporate, autorités, clients), la pression sur les coûts augmente (contraintes financières) et les projets d'amélioration de la qualité ou Lean mis en place sont nombreux, coûteux mais conçus sans tenir compte des besoins des utilisateurs. Les procédures sont modifiées suite à des déviations et des CAPA conduisant à des doublons d'information, à un manque d'harmonisation dans le système documentaire et par conséquent à un opérateur qui est « perdu » dans son activité. On essaie donc d'améliorer quelque chose que l'on ne mesure pas.

Pour avoir une idée sur les enjeux financiers concernant la documentation, voici un exemple de quelques chiffres qui traduisent les coûts annuels d'un document du SMQ au sein d'un grand groupe pharmaceutique anglo-saxon⁽⁴⁶⁾ :

- Document opératoire : 3500 euros/an (création, revue, temps homme, formation, etc....)
- Document corporate : jusqu'à 100 000 euros / an
- Intégration d'un nouvel opérateur : entre 10 000 et 20 000 euros en fonction du poste
- Une déviation : 1500 euros
- Faire vivre le système documentaire : plusieurs millions d'euros / an.

L'efficacité documentaire est souvent mal définie et conduit à plusieurs interrogations :

- Est- ce qu'elle permet de passer une inspection avec succès ?
- Est- ce qu'elle permet aux opérateurs de faire bien du premier coup ?

Un système documentaire efficace devrait permettre de faire les deux. Pour cela, des indicateurs clés ou KPI (key performance indicators) d'évaluation de l'efficacité documentaire doivent être conçus afin de contribuer à l'amélioration permanente de ce système. Ils doivent tenir compte des différents facteurs influençant la robustesse du système documentaire (voir ci-dessous). On citera comme indicateurs pouvant être utilisés dans ce contexte : le pourcentage du « Bon du premier coup » ou « Right First Time » en anglais, mais également le nombre d'erreurs ou le taux de déviations en lien avec le système documentaire.

La notion de « Bon du premier coup » ou « Right First Time » permet de mesurer la capacité d'un processus à donner le bon résultat sans retouche et sans retard. C'est un indicateur essentiel pour faire progresser la qualité au sein de l'entreprise et assurer la maîtrise de celle-ci. Il s'agit aussi d'un objectif bien plus ambitieux que la simple garantie du niveau de qualité du produit puisqu'il est axé sur la maîtrise de la performance « comment faire pour être systématiquement bon du premier coup » et ainsi supprimer les pertes et le gaspillage.

En ce qui concerne la VSR, le RFT Qualité mesuré lors de l'étape d'état des lieux était compris entre **0 et 30%**. Ce dernier inclut le RFT documentaire et permet ainsi de conclure que le système documentaire en plus d'être complexe est peu performant.

La robustesse d'un système se définit comme la stabilité de sa performance. Un système performant est un système qui remplit les fonctions attendues par les utilisateurs. La performance d'un système documentaire peut être influencée essentiellement par le facteur main d'œuvre, le facteur méthode et le facteur milieu.

1. FACTEUR MAIN D'ŒUVRE : LE PERSONNEL ET L'ERREUR HUMAINE⁽⁴⁷⁾ (48)

« Prenez une bonne personne, mettez la dans un mauvais système, le système gagne »

Comme évoqué plus haut, la manière dont l'industrie pharmaceutique conçoit ses systèmes est mauvaise et manque de cohérence avec l'opérateur. Ceci explique pourquoi malgré les améliorations réalisées, les erreurs humaines persistent encore et encore.

Un taux de 80% est attribué aux **erreurs d'origine humaine** dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Cependant, la cause « Main d'œuvre » ne constitue pas une cause acceptable et les actions mises en place ne seront pas pérennes et n'empêcheront pas la récurrence de l'anomalie.

La plupart des erreurs humaines sont dues à des systèmes défaillants et l'analyse de la cause racine doit être plus poussée et conduire à la recherche de la cause réelle qui s'attache à répondre à la question « Pourquoi l'opérateur a fait cette erreur ? »

L'origine de l'erreur peut donc être multiple et est souvent liée à l'un des cinq facteurs suivants : l'individu, les relations interpersonnelles, les infrastructures, la tâche et la formation. Chacun de ces facteurs est lui-même constitué de différentes causes :

- L'individu, quel que soit son niveau dans l'entreprise, peut connaître des situations personnelles expliquant une erreur. De plus la fatigue, le stress et la priorisation des activités contribuent fortement à la génération d'erreurs.
- Les relations interpersonnelles est un facteur difficile à interpréter car relatif à un ensemble d'individus. Chaque personne peut présenter des causes de stress, pression, fatigue.... qui peuvent être à l'origine de conflits et le déstabiliser dans son activité empêchant la bonne mise en œuvre d'un procédé.
- L'infrastructure d'un bâtiment peut amener à générer des erreurs par les opérateurs. Les conditions de rangement, d'espace, d'éclairage, de nuisances sonores, de température et d'humidité peuvent provoquer des difficultés de mise en œuvre d'un procédé.
- Le degré de complexité de la tâche à accomplir peut apporter une difficulté supplémentaire impliquant un risque élevé d'erreurs. Les causes d'erreurs en lien avec la tâche peuvent être liées à l'environnement du poste de travail, la fréquence de réalisation de la tâche, son degré de complexité, les procédures la décrivant et l'utilisation des documents d'enregistrement.

- La formation des opérateurs est un élément essentiel qui permet de limiter la génération d'erreurs sur le terrain. Chaque individu doit recevoir une formation suffisante tout au long de sa présence dans l'établissement pharmaceutique (formation initiale et continue).

Dans le cadre de cette thèse, l'erreur peut être liée à une mauvaise compréhension des procédures décrivant les tâches, d'autant plus si celles-ci sont compliquées, ou encore à une mauvaise utilisation des documents d'enregistrement en lien avec la tâche. Le facteur formation peut contribuer également à la génération d'erreurs, puisque la formation du personnel est principalement basée sur la qualité des documents opérationnels.

Il est ainsi montré que la documentation peut être à l'origine d'anomalies. En effet, trop souvent les documents et instructions sont écrits par des gens loin du terrain dans l'optique de répondre à des besoins d'audits et inspections, plutôt qu'aux besoins quotidiens de l'opérateur. Or une bonne documentation permet d'éviter ces erreurs humaines et cela répond à un besoin de qualité.

L'industrie doit donc adopter dans la conception de ses systèmes qualité une approche holistique centrée sur l'opérateur et ses besoins.

2. FACTEUR METHODE : LE PROCESSUS DE FABRICATION

Tout processus de fabrication est caractérisé par des étapes, des opérations et des paramètres critiques. Une documentation efficace doit tenir compte de la notion de criticité car ceci peut avoir une incidence directe sur la qualité du produit et de l'environnement et par conséquent sur la libération des lots pharmaceutiques. Il est donc important de préciser dans la documentation opérationnelle tous les points de vigilance Qualité et SSE en lien avec les produits et processus afin d'augmenter la maîtrise de ce dernier.

Un paramètre critique peut être :

- un paramètre mentionné dans le dossier d'AMM représentant ainsi une spécification qu'il faudra obligatoirement respecter. Selon les BPF :
« Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité ⁽⁴⁹⁾ »
- un paramètre qui a fait l'objet d'une étude de qualification/validation et qui contribue à donner systématiquement un produit de la qualité requise.

- un paramètre indispensable à la conduite du processus.

La notion de criticité est en étroite relation avec la notion de risque. Le non-respect de paramètres critiques tels que des spécifications ou des paramètres validés constitue un écart réglementaire et représente une source de risques potentiels susceptibles d'impacter la qualité du produit final.

Le risque est défini comme la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité⁽⁵⁰⁾. L'évaluation des risques est à considérer vis-à-vis de la protection des patients.

L'ICH Q9 apporte un modèle classique de management du risque qualité et permet de mettre en évidence l'ensemble des étapes importantes d'un procédé de gestion du risque (cf. Figure 17), cependant toute entreprise pharmaceutique est libre de choisir l'outil à appliquer pour la gestion des risques.

Le processus de gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit. Il comprend 3 principales étapes : l'**appréciation**, la **maîtrise** et la **revue** du risque. La communication relative au risque, ainsi que les différents outils de management du risque viennent en support à ces trois étapes clés.

Le système documentaire joue un rôle essentiel en participant à la maîtrise du risque. La documentation doit être établie dès l'étape de conception et de développement pharmaceutique de telle sorte à intégrer naturellement la notion de criticité et de risque comme décrit dans l'ICH Q8 « Quality by Design ». Elle doit tenir compte des :

- Paramètres critiques du produit, des matières premières et des intermédiaires autrement dit « les spécifications » ou encore les critical quality attributes (CQA) et les critical material attributes (CMA) qui sont des propriétés ou des caractéristiques qui permettent d'assurer la qualité du produit.
- Paramètres critiques du procédé tels que les IPC (In process control), les PAT (process analytical technology) et le monitoring des paramètres et conditions opératoires au regard des risques identifiés.

D'où la valeur ajoutée associée à la conception d'une bonne documentation qui contribuera à une meilleure compréhension du produit et du procédé et à un meilleur contrôle.

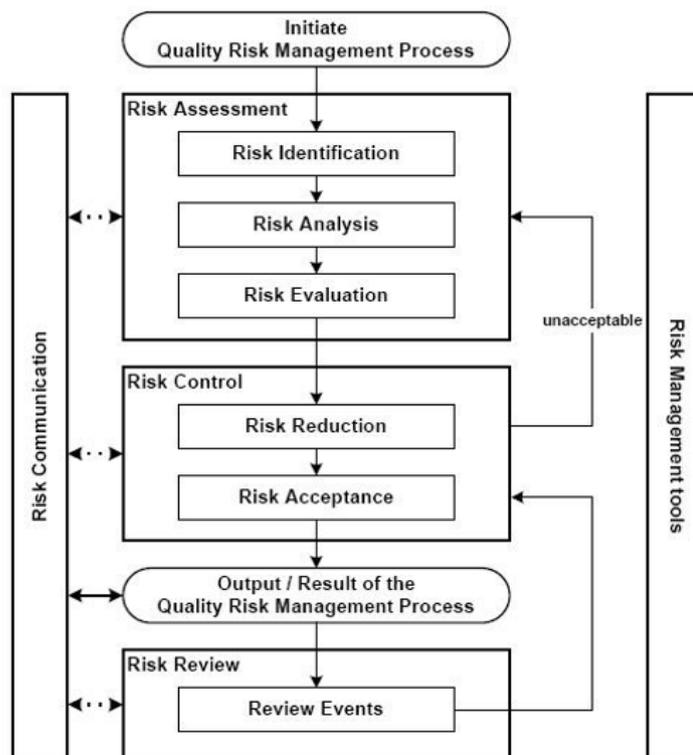


Figure 17 : Procédé de gestion classique du risque qualité ⁽⁵¹⁾

3. FACTEUR MILIEU : LE DESIGN DES LOCAUX ET EQUIPEMENTS

L'infrastructure d'une unité ou ligne de production ainsi que les flux de matière et de personnel qui lui sont associés doivent être étudiés en amont du lancement d'un procédé de production.

La documentation doit être conçue et adaptée aux besoins de l'activité y compris de l'environnement de travail. On citera pour exemple les activités de production de médicaments stériles qui sont régies par des exigences environnementales très strictes (monitoring particulière, autoclavage du matériel et documents entrant en zone stérile....etc).

La fabrication de médicaments stériles est réalisée dans des conditions environnementales bien définies et selon des exigences décrites dans la ligne directrice LD1 des BPF « Fabrication de médicaments stériles». Elle doit s'effectuer dans des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) classées selon la qualité requise pour leur environnement et le degré de criticité des opérations (Classe A, B, C, D). La répartition de la solution stérile dans des seringues est une opération réalisée en ZAC classe A. Il s'agit dans la plupart des cas d'isolateurs clos type « boîte à gants » dans lesquels sont réalisées les opérations à haut risque mais il peut exister des systèmes non clos type « Rabs ».

Ce sont des postes de travail sous flux d'air laminaire dans lesquels l'air circule à une vitesse homogène précisée dans la LD1. L'environnement immédiat de ces isolateurs est représenté par des salles ZAC classe B lorsque l'isolateur est un Rabs ou classe C lorsque l'isolateur est clos.

L'isolateur est caractérisé par un paramètre important appelé « campagne » qui correspond à la durée pendant laquelle le nettoyage et la désinfection de l'isolateur (surfaces internes et canalisations) ont été validés et durant laquelle toutes les opérations du processus de répartition du produit peuvent être réalisées et enchaînées sans que l'isolateur ne soit ouvert.

Sur certains sites de production pharmaceutique, il existe une particularité en lien avec la notion de campagne qui est « le dossier de campagne ». Il s'agit d'un dossier de lot qui permet d'enregistrer toutes les opérations survenues au cours d'une campagne : opérations de démontage/montage, de nettoyage et désinfection des canalisations entre deux lots (nettoyage en place NEP et stérilisation en place SEP), changement de lot, opérations de répartition, opérations de maintenance, monitoring particulière, aérobiocontamination passive et active, contrôles microbiologiques des opérateurs.

Pendant la durée définie de la campagne, plusieurs lots de médicaments sont fabriqués. Un dossier de campagne concerne les opérations de production de plusieurs lots. C'est pourquoi sa conception doit être réalisée en tenant compte de la durée validée de la campagne afin qu'un seul dossier soit disponible sur ligne de production durant toute cette période validée et éviter de le faire sortir de la zone stérile ou propre à chaque changement de lot (gain de temps). L'intérêt est de réduire le flux de matériel entrant en zone de production afin de maîtriser le niveau de contamination particulière et microbienne.

II. ENJEUX DE MISE EN PLACE D'UNE DOCUMENTATION EFFICACE AU NIVEAU DE LA VSR

Le point de départ du projet fut la nécessité de transférer l'intégralité de la documentation opérationnelle du laboratoire GSK sous le système documentaire ASPEN dans un délai d'un an.

Autrefois, le site de NDB a hérité du système de management de la qualité globale des laboratoires GSK. Ce système, de par son importance et son exhaustivité, permettait une harmonisation et une standardisation des pratiques qualité compliance et réglementaires sur l'ensemble des sites GSK dont NDB. Par conséquent, le système documentaire et qualité applicable sur le site était construit selon ce système de management.

Le challenge du site de NDB au moment du rachat par le laboratoire ASPEN était de reconstruire le système documentaire à la hauteur des activités qualité, santé, sécurité et environnement du site (QSSE).

La première étape a été d'établir un manuel qualité ASPEN NDB (en Mai 2014) qui vise à promouvoir la politique du site en matière de QSSE. Celui-ci permet de décrire l'organisation générale des activités du site NDB mais aussi les politiques et domaines d'application des systèmes QSSE. Il constitue le cadre de référence de l'ensemble de la documentation utilisée au quotidien. De ce fait, une nouvelle architecture documentaire a été créée sur la base de ces activités QSSE et divisée en 9 chapitres. Chaque chapitre comporte plusieurs sous-chapitres appelés « processus ». (cf. Annexe 1).

La deuxième étape a été de documenter les processus de ces 9 chapitres QSSE à partir de la documentation existante héritée du laboratoire GSK qu'il fallait transférer ou par la création de nouveaux documents nécessaires à la description d'un processus. Ceci a permis de mettre en évidence que le système documentaire hérité au moment du rachat était complexe avec un très grand nombre de documents (plus de 1500 documents pour tous les secteurs du site NDB).

La direction était consciente de cette situation et a supporté la décision d'enclencher un système de Lean management appliqué à ce processus de transfert.

- **Au niveau de l'unité opérationnelle VSR**

L'état des lieux présentés en partie II de cette thèse sur la documentation de la VSR a permis de définir les principales problématiques rencontrées sur la documentation qualité existante mais surtout les enjeux pour cette unité à l'horizon de l'année 2015 :

- Respect de l'engagement contractuel établi entre les deux laboratoires pharmaceutiques concernant le transfert de la totalité de la documentation opérationnelle GSK dans le délai défini.
- Simplification et optimisation de l'ensemble de la documentation au poste de travail : procédures, dossiers de lots, cahiers de route
- Amélioration du niveau de compétence des opérateurs, réduction du nombre d'erreurs humaines et de déviations et augmentation de l'indicateur de performance « bon du premier coup ».
- Optimisation du processus de revue des dossiers de lot de production :

L'objectif étant de faire bénéficier l'opérateur de production d'un environnement documentaire cohérent et simple de manière à gagner en efficacité et en qualité.

1. CONFIGURATION DE LA NOUVELLE DOCUMENTATION SELON LES PRINCIPES DU « QUALITY BY DESIGN » ⁽⁵²⁾ ⁽⁵³⁾ ⁽⁵⁴⁾

L'évolution depuis quelques années des BPF a été marquée par l'adaptation de celles-ci aux nouvelles notions apportées par le comité de pilotage d'ICH. Ce dernier instaura au courant des années 2000 les notes explicatives, ICH Q8 (Quality by design « QbD » ou développement pharmaceutique), ICH Q9 (gestion du risque qualité) et ICH Q10 (système qualité pharmaceutique). Les nouvelles approches de la qualité décrites par ces guides sont destinées à permettre une meilleure maîtrise des risques tout au long du cycle de vie d'un médicament, tout en augmentant les performances et en optimisant les systèmes de management de la qualité des entreprises pharmaceutiques.

L'ICH Q 10 décrit un modèle pour un système qualité pharmaceutique efficace. Il est fondé sur les concepts ISO et inclut les BPF applicables ainsi que les deux documents ICH Q8 et ICH Q9. Il introduit de façon formelle l'amélioration continue, l'engagement de la direction, la maîtrise des modifications et bien sûr la gestion de la qualité. Ce document complète à ce jour les exigences du « chapitre 1 » des BPF pour le management de la qualité et nous rapproche un peu plus des systèmes de management couverts par les normes ISO 9000.

L'ICH Q9 décrit une approche systématique pour l'évaluation de la gestion du risque qualité et propose quelques principes et exemples d'outils possibles pour cette évaluation, tout au long de la vie du produit. Il permet une harmonisation internationale partagée de la gestion du risque. Ce document a été intégré pratiquement dans l'ensemble des chapitres et lignes directrices des BPF et reste donc opposables aux industries pharmaceutiques.

L'ICH Q8 est une approche systématique et dynamique qui part du principe que la qualité se construit au moment de la phase de conception/développement et s'améliore en continu. Le QbD est défini comme un outil de développement qui vise une meilleure exploration des caractéristiques du produit et une meilleure compréhension et maîtrise des procédés de fabrication fondée sur une assise scientifique et sur la gestion du risque qualité. Encouragées par les autorités réglementaires, les entreprises mettent en place ces dernières années et de plus en plus systématiquement, le Quality by Design, qui reste non opposable contrairement à l'ICH Q9.

Cette tripartite ICH Q8/Q9/Q10 est indissociable et doit être appliquée au système documentaire. Son utilisation permet de bénéficier d'opportunités de simplification et flexibilité réglementaire, qualité et compliance.

Le système documentaire d'une organisation, que ce soit l'arborescence documentaire ou le contenu, doit être établi selon une approche gestion du risque qualité définie par l'ICH Q9. Pour exemple, la conception d'un dossier de lot doit tenir compte de tous les paramètres critiques du produit et du procédé tel que la réalisation des IPC et leur fréquence.

De même, la documentation doit être modélisée idéalement selon le principe du QbD (ICH Q8) c'est-à-dire dès le début de la phase de développement ou d'industrialisation.

La pharmacie a pris l'habitude de travailler en silo avec un cloisonnement des différents secteurs tout au long du cycle de vie du médicament ; la recherche clinique a peu de contact avec la recherche fondamentale en amont, et le développement pharmaceutique est lui-même déconnecté de la production.

Un des enjeux du développement des médicaments selon une approche QbD est de capitaliser les connaissances tout au long du cycle de vie du médicament, de les tracer et de les rendre accessible à travers le système documentaire. Cette gestion des connaissances tout au long du cycle de vie du produit est nécessaire ; elle doit être consolidée, maîtrisée et exploitée pour garantir la sécurité du patient selon le principe du Quality Risk Management « QRM » décrit par ICH Q9. Chaque étape du cycle de vie, et bien évidemment tout le vécu de la production de routine, contribue à mieux connaître les mécanismes produit/procédé. Cet élément est considéré comme un des éléments déterminant du Knowledge Management (partage et diffusion des connaissances) qui vise à favoriser la communication entre les différents métiers impliqués dans le développement, l'enregistrement et l'industrialisation. Cette description du procédé est une étape primordiale puisqu'à ce niveau, la principale interrogation qu'il faudra se poser portera sur la connaissance utile :

« Que faut-il transmettre du développement vers l'exploitation pour permettre la maîtrise des procédés et une amélioration continue comme préconisé par l'ICH Q10 ? ».

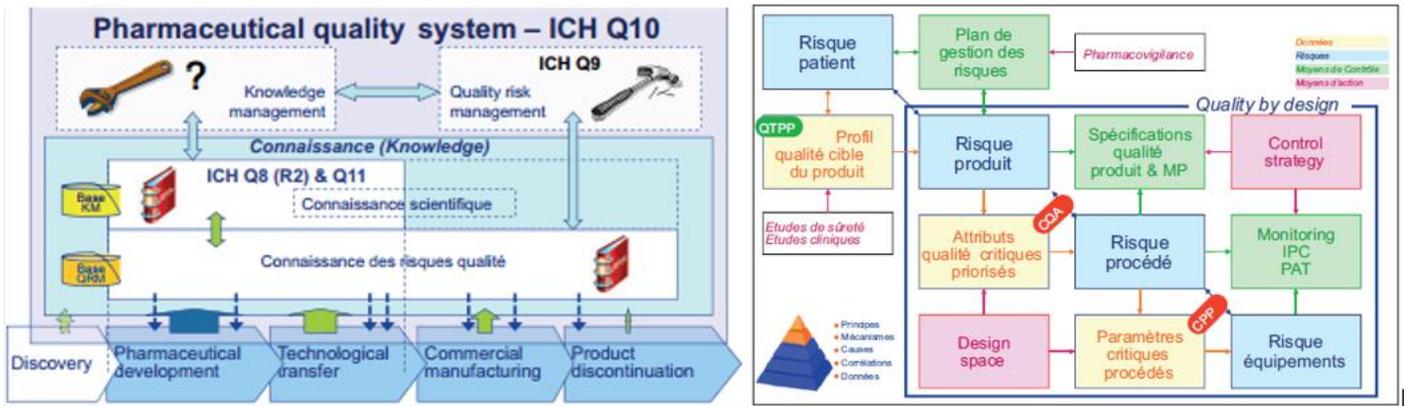


Figure 18 : Tripartite ICH Q8, ICHQ9 et ICHQ10⁽⁵⁴⁾

La nouvelle approche du système qualité pharmaceutique décrite par ces guides ICH suppose une perspective globale sur l'ensemble du cycle de vie du produit et par conséquent détermine de nouvelles règles qu'il n'est pas toujours simple d'appliquer au niveau opérationnel. Le QbD peut être mis en place et revu à toutes les étapes du cycle de vie du produit (principe actif ou médicament, nouveau ou ancien, de nature chimique ou biologique). Normalement, il doit être instauré au tout début du développement d'un médicament, mais il peut être implémenté lors des premières phases cliniques, au stade d'industrialisation, ou beaucoup plus tard de manière rétrospective après la commercialisation du médicament.

Il est plus aisé de mettre en œuvre une documentation efficace basée sur l'information utile et critique, pour les produits actuellement en phase de développement ou encore en phase d'industrialisation, en revanche, il est plus difficile d'accéder à la connaissance utile pour les produits ou procédés anciens.

Un des exemples que l'on peut citer est la collaboration en 2012 du grand groupe pharmaceutique Sanofi Pasteur avec la société OXO Pharma pour l'élaboration d'un système documentaire⁽⁵⁵⁾ innovant d'une nouvelle unité de fabrication de vaccins.

La rédaction des nouveaux documents a été initiée dès le stade de qualification des équipements par les équipes de terrain (production, qualification/validation, AQ op). Celle-ci a été conçue de telle sorte à tenir compte de la complexité des tâches et des composantes du process (lesquelles regroupaient le pilotage de systèmes automatisés de pointe, l'utilisation d'un logiciel informatique pour le dossier de lot électronique « MES » et les opérations manuelles relativement critiques comme des connexions aseptiques de montages, les clampages, les prélèvements...etc). De plus, des principes de simplification ont été appliqués lors de la rédaction de ces documents (tels que

l'utilisation de pictogrammes et logigrammes) de telle sorte à les rendre plus visuels et à faciliter le quotidien des opérateurs de production.

Ce projet a abouti à l'élaboration d'une cinquantaine de documents qui ont servi à la qualification des équipements (ex : qualification de la stérilisation en place SEP) et qui seront utilisés par les équipes de production (principalement les opérateurs) en routine pour la réalisation des différentes activités au sein de l'unité de fabrication.

La prise en compte de ce nouveau concept QbD, impose une remise à plat de la nature, du contenu et de la documentation des études. Cette démarche ne peut être entreprise qu'au sein d'un système qualité intégrant les acquis du Quality by Design (ICHQ8) et la gestion du risque qualité (ICH Q9).

En effet, il est possible de remettre au goût du jour les produits ou procédés anciens en partant du cadre documentaire déjà existant au sein de l'entreprise même s'il existe malheureusement souvent des manques d'informations car certaines activités ne sont décrites dans aucuns documents. C'est ce qui a été réalisé au cours du projet qui fait l'objet de cette thèse.

La mise en place d'une documentation efficace au niveau de l'unité pilote VSR s'est inspirée des principes du Quality by Design pour répondre à l'une des problématiques majeures de l'industrie pharmaceutique : la maîtrise et l'amélioration des systèmes qualité.

Cette approche globale Quality by Design appliquée à la documentation est une approche holistique axée sur la détermination de la criticité des paramètres du procédé mais aussi sur des besoins de l'utilisateur afin de définir un environnement documentaire optimal. Le principe de cette approche est de considérer l'utilisateur comme le principal client, il doit accéder simplement à l'information utile et critique qui permettra de mieux comprendre le procédé pour mieux le piloter plutôt que de le subir. On retrouve ainsi les grandes lignes du QbD à savoir la notion de maîtrise du procédé et de gestion du risque qualité.

QUATRIEME PARTIE :
OPTIMISATION DE LA DOCUMENTATION D'UNE
UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE
« VALUE STREAM REMPLISSAGE »

I. STRATEGIE DE MISE EN PLACE D'UNE DOCUMENTATION EFFICACE AU NIVEAU DE LA VSR : APPROCHE OPERATIONNELLE

La stratégie de mise en place d'une documentation efficace, élaborée dans un premier temps au sein de l'unité pharmaceutique VSR, a été abordée selon une méthodologie à trois paliers avec des cibles à court, à moyen et à long terme résumées à travers la figure 19.

Les deux premières cibles étaient étroitement liées au projet de transfert de la documentation opérationnelle GSK sous le système documentaire ASPEN. La troisième cible visait la simplification et l'optimisation de la documentation qualité d'une ligne de remplissage pilote « la ligne 12.3 ».

A travers la description de ces trois étapes, il sera présenté le raisonnement suivi par la direction et les équipes opérationnelle de la VSR pour construire, dans un premier temps, la nouvelle arborescence documentaire de la VSR et concevoir, dans un deuxième temps, une documentation Lean efficace qui réponde aux besoins des utilisateurs.

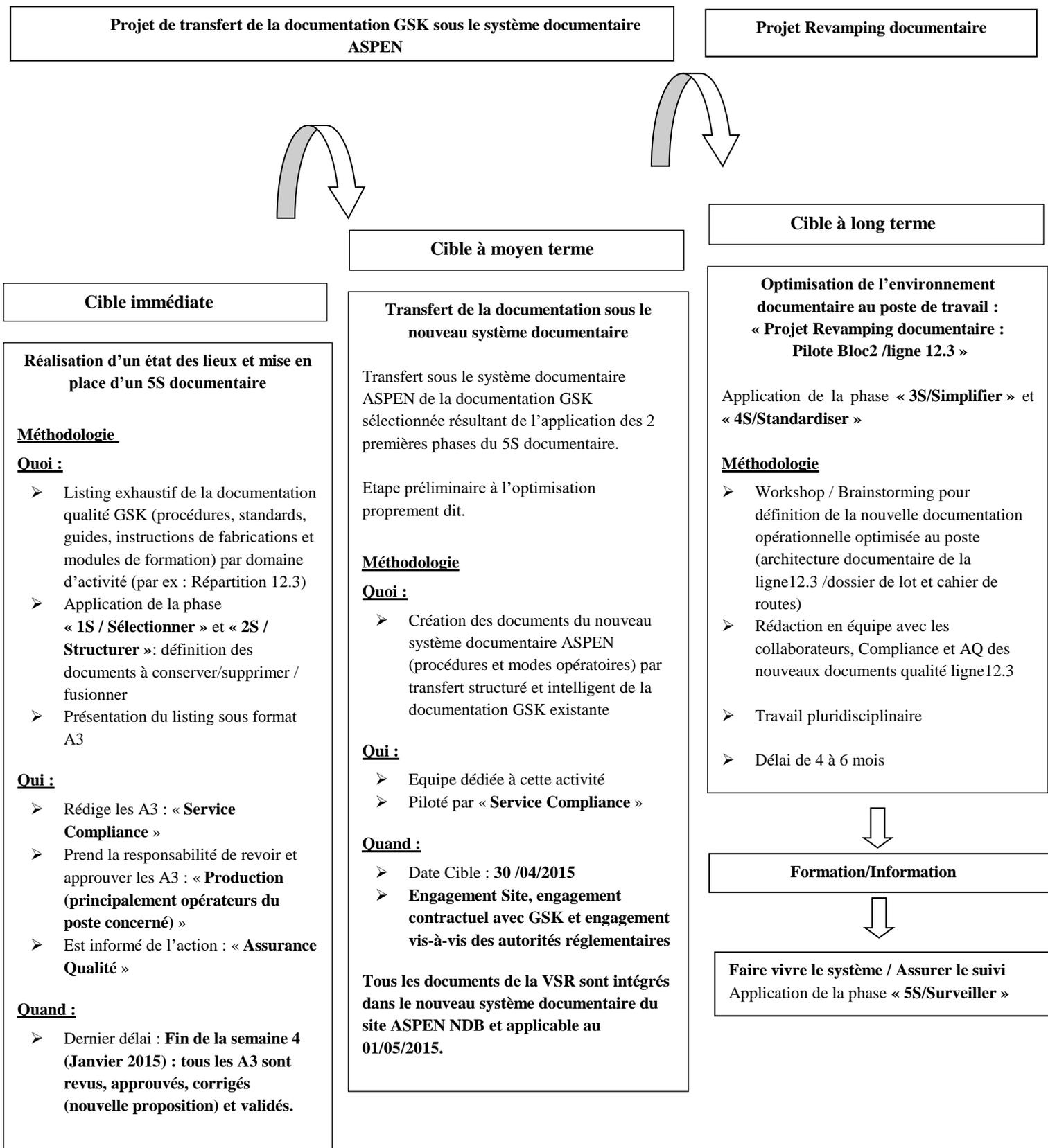


Figure 19 : Stratégie opérationnelle de mise en place d'une documentation efficace au niveau de la VSR

1. CIBLE A COURT TERME

La cible à court terme a consisté en la réalisation d'un état des lieux présenté précédemment en partie II. Elle a permis de définir les axes d'amélioration et de choisir l'outil le mieux adapté à appliquer pour la réalisation du projet. Ce premier palier s'est principalement focalisé sur les procédures opérationnelles.

Décider d'améliorer une situation existante relève de deux facteurs clés :

- La connaissance du périmètre (qu'est-ce qu'on veut simplifier ?)
- Une méthode de simplification (comment le simplifier ?)

La connaissance du périmètre documentaire est primordiale, car on ne peut améliorer que ce que l'on mesure. Pendant cette première étape, tous les documents qualité de la VSR (3 lignes de remplissage du bloc 2 : lignes 12.2, ligne 12.3 et ligne 5000 et 1 ligne de remplissage du bâtiment T : ligne ETNA) ont été recensés dans une base de données formalisée par un fichier Excel (cf. Annexe 2).

Afin de maîtriser la mesure, une classification de cette documentation selon plusieurs critères de sélection a été réalisée pour cibler davantage le périmètre des documents en charge du secteur production VSR, tel que :

- ✓ le bâtiment (bloc 2 ou bâtiment T) auquel est rattaché le document
- ✓ la typologie du document
- ✓ le poste ou domaine d'activité en fonction de la ligne de remplissage ; exemple : lavage des cylindres ligne 12.2, Formulation, remplissage ligne 12.3, dénestage ligne 5000, autoclavage ETNA.
- ✓ un propriétaire du document (production Bloc2, production ETNA, AQ op, laboratoire de microbiologie, assurance de stérilité, AQ Technique, maintenance, métrologie, SSE)

Le volume documentaire de la production VSR s'élevait ainsi à **469 documents** (281 pour le bloc 2 et 188 pour la ligne ETNA).

La qualité dispose d'un grand nombre d'outils et de méthodes au service de l'amélioration continue. Dans le cadre de ce projet, la conception d'un système documentaire optimisé à partir du système existant a nécessité l'application du concept Lean management et c'est **l'outil japonais 5S** qui a été choisi car c'est une méthode simple, qui ne nécessite pas de formation élaborée et dont les bénéfices sont très rapides et visibles. Le projet s'est donc organisé autour de cinq étapes :

Sélectionner, Structurer, Simplifier, Standardiser et Surveiller. Cinq termes qui permettent de traduire un seul objectif : une simplification dans une démarche d'amélioration continue.



Figure 20 : Méthode 5S

Une fois le périmètre documentaire identifié et l'outil de simplification choisi, l'élaboration d'un planning était une étape importante afin d'anticiper et d'organiser le projet. C'est un outil d'analyse et de prise de décision qui a permis d'identifier les ressources nécessaires (ressources humaines/équipe projet) à son accomplissement (cf. Annexe 3).

Ce stade initial du projet visait l'application de la **phase 1S « SEIRI ou sélectionner »** et la préparation de la **phase 2S « Seiton ou structurer »**.

Le « Seiri » (sélectionner, ordonner, séparer) consiste à se débarrasser des documents inutiles ou devenus obsolètes de façon à alléger le système documentaire. Généralement, il ne doit subsister au terrain que ce qui est nécessaire et seulement si l'on doit s'en servir maintenant ou dans l'avenir immédiat.

La déclinaison opérationnelle de la phase 1S a conduit à l'établissement d'une cartographie documentaire du périmètre analysé de façon à mettre en avant des regroupements de documents par secteur d'activité/ poste de travail et de visualiser les documents inutiles et ceux obsolètes.

Cette cartographie s'est formalisée par la réalisation de 25 posters sous format A3 conçus à partir de la base de données Excel.

Chaque format A3 correspondait à un poste de travail de la VSR (cf. Annexe 4) et comprenait :

- Le listing de tous les documents GSK existants affiliés à ce poste de travail ; par exemple : 44 documents ont été regroupés et décrivent les activités du poste remplisseuse 12.3.
- Une colonne concernant l'utilisation ou non de chaque document (document non utilisé car obsolète ou document utilisé au poste).

- Une proposition préalable des nouveaux documents ASPEN affiliés au même poste, en attente de validation.

Le but de cette proposition a été de chercher à organiser et à structurer le système documentaire en se basant sur deux principes :

- ✓ identifier et éliminer les documents inutiles (caducs en raison de l'évolution du process ou redondants avec d'autres documents)
- ✓ fusionner les documents traitant d'un même sujet

C'est le principe même de la **phase 2S « Seiton »** (structurer, ranger, situer) qui oriente vers la mise en ordre de tout ce qui est utile au terrain. Tout document doit avoir sa propre adresse et y être placé, autrement dit « une place pour chaque chose et chaque chose à sa place ».

Les documents opérationnels hérités du SMQ du groupe pharmaceutique GSK regroupaient plusieurs documents de statuts hiérarchiques différents (procédure, instruction de fabrication) ou similaires (guide, standard) qui pouvaient décrire la même activité mais à un degré de détail différent.

La principale problématique rencontrée avec ces documents était une mauvaise distinction de la typologie du document au moment de leur rédaction ; la grande majorité des documents de la VSR portait le statut de procédure alors qu'en réalité leur contenu faisait référence à une instruction de fabrication. De plus, beaucoup de documents notamment des standards et guides, découlant d'actions correctives ou préventives, ont été générés sans faire le lien avec les procédures déjà existantes. Ceci a été la principale cause de la volumétrie documentaire importante de la VSR et de la redondance d'informations.

La construction du nouveau système documentaire ASPEN NDB au moment du rachat, comme décrit en partie III de cette thèse, s'est basée sur une approche plus simplifiée avec deux types de documents : une procédure qui décrit les étapes d'un processus à suivre (quoi, qui, où) et un mode opératoire qui décrit les étapes standardisées de réalisation d'un processus (le comment du quoi).

Ainsi, l'approche de structuration adoptée à travers les propositions des A3 s'est donc basée sur le raisonnement suivant : remplacer tous les anciens documents GSK (procédure, standard, guide, instruction de fabrication) portant sur la même activité par un seul document ASPEN (procédure ou mode opératoire).

La réalisation de ces posters A3 a demandé un temps de préparation et de travail très prenant par le service Compliance, service support de la production VSR, nécessitant la consultation en détail de

tous les documents de chaque poste et le rapprochement entre les documents portant sur le même thème.

Ces posters ont été présentés aux équipes de production, consultés et validés par les opérateurs concernés par les différents domaines d'activité. L'objectif était de :

- vérifier la validité des documents par les opérateurs de chaque poste et statuer sur leur utilisation
- valider ou non la nouvelle architecture documentaire proposée par le service Compliance et/ou dans le cas échéant, proposer une architecture adéquate.

Ces posters ont été un très bon moyen de communication du projet auprès des équipes opérationnelles production de l'unité VSR et un outil rapide qui a permis l'implémentation de ces deux premières étapes du processus de 5S documentaire.

Le résultat de la phase 1S a conduit à une première réduction documentaire de **13%, soit 61 documents supprimés** car inutiles et obsolètes.

2. CIBLE A MOYEN TERME

Cette étape qui fait suite à la précédente a contribué à l'atteinte du premier objectif stratégique fixé par la direction, à savoir le transfert de toute la documentation opérationnelle de la VSR sous le format documentaire ASPEN avant la date buttoir du 30 avril 2015 (engagement conclu entre les deux laboratoires pharmaceutiques).

La simplification a consisté en une rationalisation du volume documentaire avant de procéder à l'étape ultime de simplification du fond documentaire (cible à long terme) pour n'en conserver que le juste nécessaire, des informations pertinentes, lisibles et compréhensibles.

Le principe, décrit plus haut, était de réaliser un transfert de manière efficace et intelligente de la documentation de la VSR à partir des propositions des poster A3, en **fusionnant différents documents GSK décrivant la même activité dans un document unique**.

Sur le plan opérationnel, ceci s'est traduit par la rédaction des nouveaux documents sur la trame documentaire du laboratoire ASPEN. Cette rédaction a été réalisée selon le processus de rédaction et diffusion d'un document qualité sur le site NDB et gérée par une équipe dédiée au projet désignée par la direction VSR et constituée de 5 techniciens de production.

Cette phase a été pilotée par le service Compliance afin de faciliter la coordination entre les différents acteurs et jalons du processus, de gérer les points de blocage et de faire évoluer le projet dans le but de respecter l'objectif contractuel.

La majorité des nouveaux documents rédigés portait le statut de « mode opératoire », car la documentation existante avant le transfert était beaucoup plus axée sur la description détaillée des activités d'un processus de fabrication plutôt que sur la présentation générale de celui-ci. Ainsi, les anciens documents GSK portant le statut de « procédures et/ou instructions de fabrication » ont été transférés dans le corps du nouveau mode opératoire ASPEN, et les anciens documents « guide et/ou standard » sont devenus les annexes de ce mode opératoire.

Ceci a permis de schématiser une nouvelle arborescence documentaire structurée, beaucoup plus claire et allégée, pour chaque ligne de remplissage de la VSR.

A ce stade du projet, l'objectif en termes de simplification a largement été dépassé avec **une réduction totale de 50 % de la documentation de la VSR** : une réduction de 281 documents à T₀ pour le bloc 2 à 135 modes opératoires et de 188 documents à T₀ pour la ligne ETNA à 100 modes opératoires à la fin du projet de transfert de la documentation GSK (Avril 2015).

3. CIBLE A LONG TERME

Une fois le système documentaire allégé et structuré, il est beaucoup plus facile de le simplifier pour le rendre plus rationnel et plus clair : c'est le principe de la **phase 3S « Seiso ou simplifier »** (dépoussiérer). Le non-respect de la clarté documentaire peut en effet avoir des conséquences considérables en provoquant des anomalies dans la gestion documentaire ou dans l'utilisation à travers les processus, conduisant à tort à des erreurs humaines.

De plus, afin de maintenir la propreté et d'éliminer les causes du désordre, il est indispensable de standardiser les pratiques et de les inscrire comme des règles ordinaires, c'est le principe de la **phase 4S « Seiketsu ou rendre évident »**, qui rappelle que l'ordre et la clarté documentaire sont à maintenir tous les jours.

Cette troisième étape du projet a permis de concrétiser le deuxième objectif stratégique site portant sur l'optimisation proprement dit de la documentation opérationnelle.

La réflexion menée concernant cette étape de simplification s'est principalement basée sur l'optimisation de l'environnement documentaire au poste de travail autrement dit à ce stade, la

simplification ne vise pas uniquement les procédures mais va au-delà, en considérant les autres documents opérationnels (dossier de lot et cahier de route) mis à disposition de l'opérateur de production au poste de travail.

La VSR comprenant quatre lignes opérationnelles de remplissage, il était impossible de déployer simultanément cette démarche sur toutes les lignes pour des raisons de ressources et de planification. La ligne de remplissage « ligne 12.3 » dédiée à la fabrication de seringues pré-remplies injectables du produit ARIXTRA a été désignée comme ligne pilote du projet. Ce projet d'optimisation a été nommé « Revamping documentaire : pilote Bloc2 /12.3 » et a été piloté par le service d'amélioration continue du site « Operationnal Excellence » avec le support de la Compliance production au niveau de la VSR.

Le revamping est une approche qui consiste à redonner une nouvelle vie à la documentation opérationnelle afin d'augmenter son efficacité. Il a été formalisé par un travail axé sur la refonte complète des modes opératoires, du dossier de lot, du dossier de campagne et des cahiers de route de la ligne 12.3.

Le logigramme suivant permet de présenter le plan qui a été suivi pour mener à bien cette phase du projet et permettre la construction du nouveau système documentaire. Les différentes spécificités de chaque étape seront détaillées plus loin.

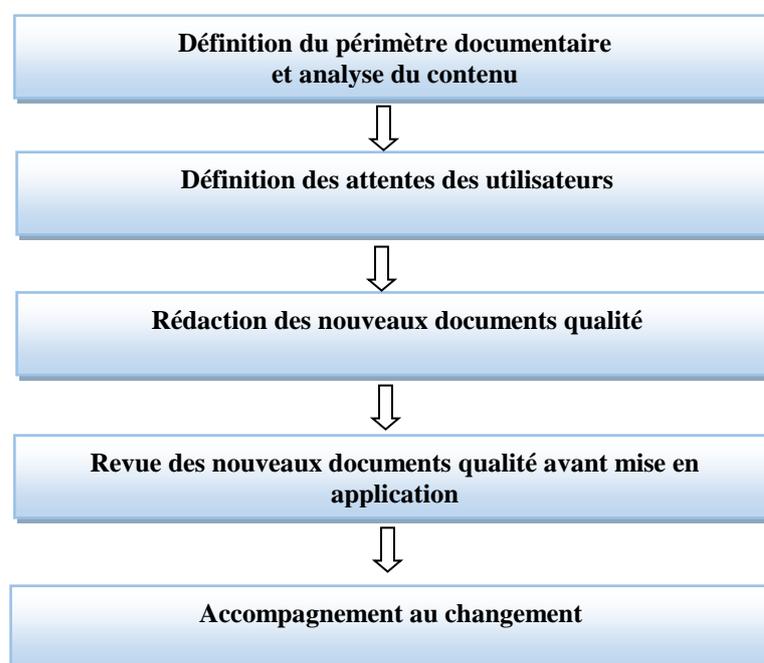


Figure 21 : Méthodologie du projet « Revamping documentaire : Pilote Bloc 2 /ligne 12.3 »

Cette étape a permis la création de documents qualité optimisés de la ligne 12.3, en se basant principalement sur les attentes des utilisateurs. Les principes de la phase 3S et 4S ont été largement exploités à travers ce troisième palier permettant ainsi de standardiser les pratiques en ce qui concerne l'élaboration d'un document Lean et efficace.

La mise en place de ces nouveaux documents a nécessité au préalable l'information et la formation de tous les utilisateurs (opérateurs de production, responsable d'équipe de production) et des équipes support (AQ op et Assurance de stérilité) ainsi qu'un suivi du lancement en production.

4. MISE EN PLACE D'UNE DOCUMENTATION EFFICACE AU POSTE

La construction de la nouvelle documentation opérationnelle de la ligne 12.3 a été réalisée à partir de la documentation existante de façon à n'en définir que le strict nécessaire (principe du Lean).

A) DEFINITION DU PERIMETRE DE TRAVAIL ET ANALYSE DE LA DOCUMENTATION

La maîtrise des procédés de fabrication s'accompagne généralement de la remise à plat de tout le système documentaire et de l'interrogation sur la notion d'information utile et critique.

La première étape a donc été de définir le périmètre documentaire du procédé de fabrication du produit ARIXTRA sur la ligne 12.3 afin de sélectionner les intrants de ce processus de revamping documentaire.

Le processus de fabrication sur la ligne 12.3 est un des processus les plus complexes sur le site de NDB. Il comprend plusieurs étapes et un degré de complexité assez important lié à un enchaînement de zones à atmosphère contrôlée (classe C, classe B et classe A), à l'utilisation d'un robot en salle stérile, d'un scaphandre pour l'intervention dans cette salle stérile, et de l'isotechnie pour le remplissage des seringues.

La documentation sélectionnée pour le revamping documentaire comprenait :

- Une **cartographie du processus** de fabrication du produit ARIXTRA sur la ligne 12.3
- **le dossier de lot de fabrication** constitué de plusieurs parties qui permettent de tracer les opérations de préparation de la solution, de filtration, de répartition en seringues et d'autoclavage terminal.
 - une partie « formulation de la solution ARIXTRA » avec 3 sous parties : pesée des matières premières, préparation de la solution, filtration stérilisante.

- une partie « processus de fabrication sur la ligne 12.3 » avec 5 sous parties : alimentation des cylindres (seringues), lavage des cylindres, répartition, dénestation (ou groupage des seringues en sortie de ligne) et rangement des seringues après autoclavage terminal.
- **le dossier de campagne de la ligne 12.3** en lien avec tous les paramètres environnementaux (contrôle particulière, contrôle de l'air, contrôle des surfaces) mais aussi les interventions et anomalies survenues au cours de la production.
- **43 modes opératoires** résultants des phases précédentes de cible à court et à moyen terme, sachant que le nombre initial de documents de la ligne 12.3 au début du projet était de 80 documents GSK.
- **27 cahiers de routes** en lien avec toutes les salles et équipements intervenants dans le processus de fabrication de la ligne 12.3.

Une fois le scope documentaire bien défini, une phase d'analyse de la documentation était nécessaire afin de prendre connaissance de manière approfondie et technique de tout le procédé de fabrication et de réfléchir sur la simplification et la rédaction des nouveaux documents.

Cette réflexion s'est formalisée à travers des workshops ou ateliers de travail regroupant une équipe pluridisciplinaire constituée principalement des utilisateurs de ces documents (opérateurs secteur formulation et production ligne 12.3, responsable d'équipe, AQ op reviewer dossier de lots, Assurance de stérilité, pharmacien libérateur) mais également des services support tels que le service Compliance, l'AQ Technique (qualification-validation) et les affaires réglementaires.

Plusieurs ateliers ont été organisés : atelier modes opératoires, atelier dossier de lot /dossier de campagne et atelier cahiers de route. Au cours de cette analyse, la réflexion menée s'est principalement basée sur la détermination de la criticité des informations existantes en se basant sur les interrogations suivantes:

- ✓ **Qualification réglementaire des données**
 - La donnée est une donnée process, vient d'une validation du procédé, qualification équipement (poids, température de stockage, durée,...) et/ou est soumise aux autorités de santé (AMM,...) ou aux clients (Contrats...)?
 - La donnée est demandée par une directive globale interne ?
 - La donnée relève d'une exigence BPF, GMP ? (Début, fin de lot, ticket de pesée,...)
- ✓ **Qualification technique des données**
 - La donnée facilite la gestion documentaire (gestion du dossier de lot) ?

- La donnée est un engagement sur un résultat ? (visa nécessaire pour passer à la suite de la production)
 - La donnée est un contrôle en cours (mesure, conformité,...)
 - La donnée permet la traçabilité du lot (produit, paramètre, quantité, date,...)
- ✓ **Qualification liée à l'enregistrement**
- La donnée est recopiée dans le dossier de lot ou sous entendue (case à cocher)?
 - La donnée peut être retrouvée facilement et de manière fiable si elle manque ou si elle est fausse ?
 - La donnée ne peut pas être retrouvée si elle manque ou si elle est fausse ? (donnée seulement dans le dossier de lot)

Ces ateliers ont permis donc de conclure sur les points suivants :

-Définition des étapes, des opérations et des paramètres critiques du procédé de fabrication sur la base des interrogations précédentes (cf. Annexe 5). Les paramètres critiques sont des données mentionnées dans le dossier d'AMM (par exemple la filtration stérilisation et le test d'intégrité du filtre) mais aussi dans les rapports des essais de validation menés par le service AQ Technique. Ils doivent obligatoirement être respectés et toute non-conformité correspond à un écart réglementaire et aura un potentiel impact sur la qualité du produit.

-Identification des principales problématiques en lien avec la documentation opérationnelle qui peuvent être résumées à travers la figure 22. Celles-ci s'articulent autour de la redondance d'informations entre les différents documents au poste de travail et la difficulté d'accès à l'information utile nécessaire pour l'opérateur de production. Ce constat découle, entre autre, du retour d'expérience des opérateurs étant intervenus activement au cours de ces ateliers de travail.

Revue du DDL et DDC	
<ul style="list-style-type: none"> - AQop et Assurance de stérilité uniquement/ pas de revue production - Temps de revue élevé: <ul style="list-style-type: none"> • DDL: 1 à 1,5j • DDC: 1 à 3 j 	
Dossier de lot (DDL)	Dossier de campagne (DDC)
<ul style="list-style-type: none"> - Dossier non chronologique - De très nombreuses annexes (75% des pages) - Présence de parties de modes opératoires dans le dossier de lot alors qu'il s'agit d'un document d'enregistrement - Nombreuses cases à cocher 	<ul style="list-style-type: none"> - Dossier non chronologique - Beaucoup d'informations par page et lisibilité difficile - De nombreuses données en doublon avec les cahiers de routes - Emplacement incohérent de certaines données (données process)
Modes opératoires	Cahiers de route
<ul style="list-style-type: none"> - Volume important de documents issus du système documentaire précédent - Procédures rédigées sous forme de « Bible » - Beaucoup de redondance d'informations - Non exhaustive /Absence d'informations 	<ul style="list-style-type: none"> - De très nombreux cahiers de route - hétérogènes sur le fond et la forme - Nécessité de redéfinir le rôle du cahier de route - De nombreux doublons de traçabilité (avec DDL/DDC/modes opératoires) - Les audits / vérifications des cahiers de route sont compliqués

Figure 22 : Constats clés sur la documentation qualité de la ligne 12.3

B) DEFINITION DES ATTENTES DES UTILISATEURS

L'analyse de la documentation a permis de définir les grands axes d'amélioration présentés ci-dessous:

- **Simplification du contenu trop lourd et complexe du dossier de lot et dossier de campagne** afin de conserver uniquement les données critiques mais également d'optimiser leur remplissage par les opérateurs.
- **Rationalisation du volume des modes opératoires et adaptation des instructions de travail au process**
- **Rationalisation du nombre de cahiers de routes, simplification et harmonisation de la forme.**

- **Meilleure articulation entre dossiers de lots, dossiers de campagne, modes opératoires et cahiers de route** : redonner le bon rôle à chaque document et supprimer les redondances entre documents.

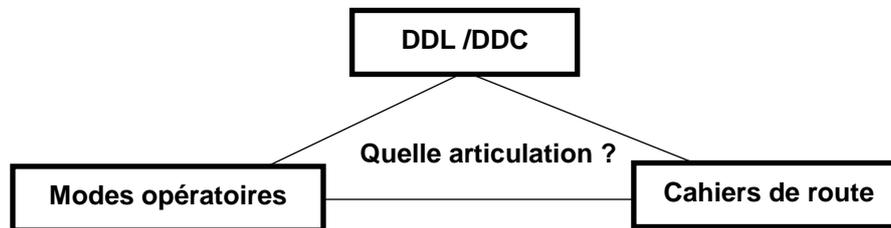


Figure 23 : Articulation entre les documents qualité

- ✓ **Simplification et optimisation du temps de revue des dossiers de lot et de campagne par l'AQ op** : diminution des temps de revue et redéfinition des rôles et des responsabilités « qui revoit quoi ».

La définition des besoins des utilisateurs a été le point de départ de la conception des nouveaux documents qualité et le meilleur moyen d'atteindre les objectifs présentés ci-dessus.

Le « concept de l'écoute du client ou Voice of customer » est le premier principe du management de la qualité décrit par la norme ISO9001 qui rappelle que « les organismes dépendent de leurs clients et il convient par conséquent qu'ils comprennent leurs besoins actuels et futurs, répondent à leurs exigences et s'efforcent d'anticiper leurs attentes ».

Lors de la conception de la documentation, il est important de toujours avoir à l'esprit ce premier principe de management de la qualité. Dans ce contexte, nos clients sont dans un premier temps les opérateurs de production travaillant sur les lignes de remplissage de la VSR, puis la qualité (AQop, Assurance de stérilité et AQ Technique) dans un second temps.

1. L'opérateur de production

L'opérateur de production occupe une position centrale au sein d'une unité de production pharmaceutique, puisqu'il se situe au cœur du métier. C'est lui qui maîtrise le mieux le processus, les outils de travail mais aussi les contraintes. Il passe la majorité de son temps au plus près des lignes de production et connaît donc les points forts du procédé, mais aussi les difficultés auxquelles il peut

être confronté. C'est pourquoi, il est considéré dans ce contexte comme le premier client puisqu'il s'agit de l'utilisateur direct de la documentation opérationnelle.

Le principal besoin de l'opérateur de production en ce qui concerne la documentation, c'est de

« Trouver la bonne information critique dans un document bien défini au moment où il en a besoin pour la réalisation de son activité ».

Ceci nécessite une certaine réflexion lors de la rédaction des nouveaux documents et conduit à se poser certaines questions portant sur plusieurs critères tels que :

✓ **la couverture des activités critiques**

- Toutes les activités critiques sont-elles décrites ?
- Y a-t-il de la redondance et des doublons d'information ?
- Comment être sûr de ne pas trop en décrire ?

✓ **l'accessibilité à la documentation**

- Quelle facilité d'accès à la documentation utile au poste (à portée de main, d'œil ou de clic) ?
- Quelle ergonomie et facilité de compréhension ?

✓ **le pourcentage de documents périmés**

- Quel pourcentage de documentation applicable est dans sa période de validité ?

Il est donc important lors de la création d'un document qualité de s'inspirer de « **la règle des 3U** » :

- ✓ **Utile** : un document utile est un document informatif ou explicatif, qui est non redondant. Il doit pouvoir apporter des informations qui concourent à la maîtrise du risque (qualité, sécurité et environnement). Il sera donc utile s'il permet d'éliminer un danger, un dommage ou de le réduire à un niveau acceptable.
- ✓ **Utilisable** : un document utilisable est un document compréhensible, exploitable et structuré qui pourra être facilement utilisé.
- ✓ **Utilisé** : un document utilisé est connu, facilement accessible, compris. Le langage utilisé est adapté et son application a été testée.

Les procédures doivent être conçues pour faciliter leur compréhension par tout le personnel susceptible de les appliquer, il en est de même pour les dossiers de lot et tout document d'enregistrement. Plusieurs critères dits d'efficacité d'un document devront être pris en compte afin de répondre aux besoins du personnel, il s'agira notamment du choix du vocabulaire, de l'utilisation de photos, logigrammes ou encore schémas visuels et simples pour la compréhension de l'utilisateur. Il s'agira également de construire des documents à grande valeur ajoutée qui permettront de retracer de manière exhaustive et synthétique le processus de réalisation d'une activité de production.

On apportera ainsi à l'opérateur un grand confort et la confiance dans son activité en mettant à sa disposition toutes les informations nécessaires dans un document unique mais également et surtout un gain de temps.

Enfin, l'une des stratégies adoptées depuis peu par les industriels afin de répondre au besoin de l'opérateur en termes de documentation efficace est de l'impliquer directement dans la conception des documents qui constitueront leur futur outil de travail. Ces derniers pourront ainsi décrire le niveau de détail qu'ils souhaitent avoir dans la documentation et faire part de leur avis et proposition.

2. Le département de la qualité

Le département qualité est garant du respect de toutes les dispositions prises pour assurer que les médicaments produits sont de la qualité requise.

L'AQ op a pour mission d'avoir un œil critique sur les conditions de réalisation du lot, sur les interventions et les événements de manière à s'assurer de la conformité des paramètres libérateurs. Elle doit également s'assurer de la conformité des paramètres environnementaux, avec la collaboration de l'assurance de stérilité, et revoir les anomalies en cours de production et leurs potentiels effets cumulatifs ; tout cela afin de permettre la mise sur le marché du lot.

L'AQ validation est le garant du contrôle des aspects critiques des procédés de fabrication. Elle est responsable de la planification de toutes les activités nécessaires pour la qualification des équipements et la validation de procédés de fabrication mais aussi de la maîtrise des changements.

Les attentes de la qualité en termes de documentation est de s'assurer que toutes les opérations et paramètres critiques du procédé sont bien précisés dans la documentation à travers les modes opératoires et les documents d'enregistrement.

Lors de la revue des dossiers de lot ou autres documents d'enregistrement, la qualité s'intéresse principalement à la complétude des données, au respect des spécifications, à l'intégrité des informations et à la traçabilité de tous les événements survenus au cours de la production.

Ces derniers doivent être conçus de telle sorte à décrire de manière exhaustive et inclure toutes les étapes critiques du procédé (telles qu'une opération de vide de ligne, une opération de nettoyage de cuve, une intervention en classe A/B ...etc).

C) REDACTION DES NOUVEAUX DOCUMENTS QUALITE

Pour répondre aux besoins des utilisateurs et principalement des opérateurs de la ligne 12.3, la création et rédaction des nouveaux documents s'est faite directement avec leur collaboration. Des opérateurs référents ont été désignés pour chaque poste/domaine d'activité de la ligne 12.3.

A travers des workshops Brainstorming, impliquant tous les acteurs du projet, plusieurs principes directeurs ont été définis quant à la forme et le contenu des nouveaux documents de la ligne 12.3.

Le brainstorming⁽⁵⁶⁾ est une technique de génération d'idées qui stimule la réflexion créative lors de la recherche de solutions pour un problème donné. Il s'agit de produire le plus d'idées possibles dans un minimum de temps sur un thème donné et sans critiquer. Cette méthode de recherche d'idées en groupe privilège la quantité, la spontanéité et l'imagination.

- **Modes opératoires**

Comme vu précédemment, lors de la définition du périmètre documentaire de la ligne 12.3, une quarantaine de modes opératoires ASPEN issus du transfert de la documentation GSK, ont été identifiés.

La construction des nouveaux modes opératoires a consisté à définir une nouvelle architecture documentaire pour la ligne 12.3. C'est le principe de la feuille blanche. Lors de cette construction, trois points principaux ont été considérés :

- raisonner **processus** plutôt que procédure
- agir sur **le nombre de documents**
- simplifier et optimiser **la forme du document**

La première étape a été de se focaliser sur le processus de fabrication du produit ARIXTRA, d'identifier les principales étapes qui constituent ce processus et le périmètre de chaque étape (la formulation, le chargement des cylindres, le lavage des cylindres, la répartition 12.3, la sortie de répartition, l'autoclavage et le dénestage). Sur cette base, ont été définis le nombre et les titres des futurs modes opératoires de la ligne selon la chronologie des étapes du processus. Ainsi nous sommes passés de 42 modes opératoires à 14 nouveaux documents.

La deuxième étape a été de rédiger le contenu de ces modes opératoires de façon à répondre aux principes de clarté et de simplicité tels que la pertinence de l'information, le juste nécessaire et la compréhension du lecteur. Pour cela un modèle standardisé (cf. Annexe 6) a été défini pour la rédaction des nouveaux modes opératoires. Ces derniers devaient comprendre :

- ✓ une première partie qui présente le processus global illustré par un logigramme.
- ✓ une deuxième partie qui décrit en détail les différentes composantes du processus sous forme d'un tableau à 4 colonnes : l'étape, le comment, les points qualité et les points SSE.

Des photos ont été ajoutées lorsque cela était nécessaire, afin d'apporter des précisions techniques sur certaines opérations et les rendre plus visuelles.

Des pictogrammes ont également été insérés au niveau des points qualité et SSE, afin d'attirer l'attention de l'opérateur quant à l'importance de ces éléments lors de la réalisation de la tâche, par exemple : rappeler l'importance d'utiliser les équipements de protections individuels, de respecter les règles de remplissage, ou encore d'être habilité à une opération avant de la réaliser.

Le contenu opérationnel de ces modes opératoires a été conçu et rédigé par les opérateurs de productions avec le soutien du service Compliance au niveau de la VSR. Il s'agit d'un travail d'équipe qui a motivé les opérateurs de production à s'investir dans ce projet afin d'innover et de contribuer ainsi à l'augmentation de l'efficacité du système documentaire. Les anciens modes opératoires ont servi de support pour la rédaction des nouveaux modes opératoires. Cependant, il a été remarqué que certaines activités n'étaient décrites à travers aucun document, ce qui a nécessité la création de certaines parties de mode opératoire par les opérateurs.

Le logigramme suivant permet de résumer l'organisation mise en place lors de la rédaction des nouveaux modes opératoires :

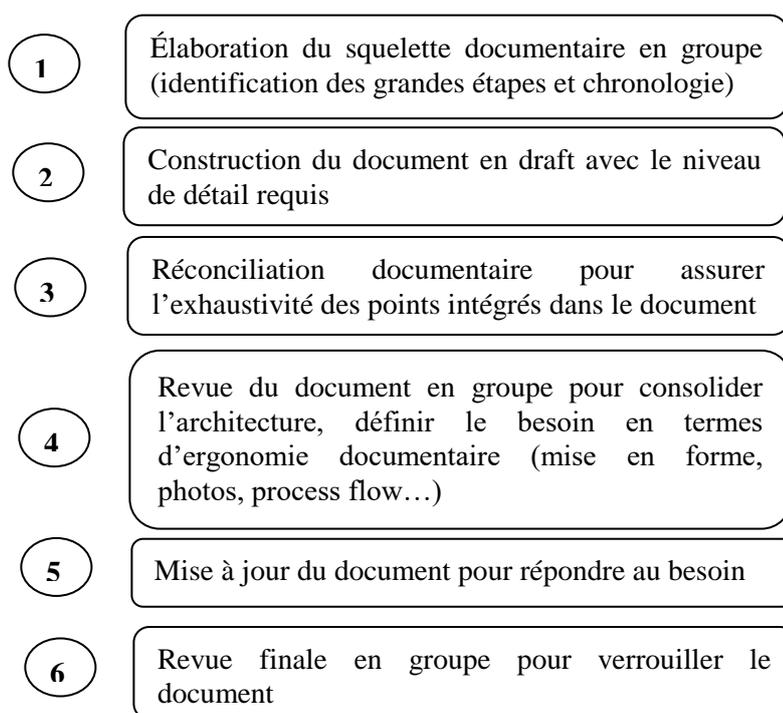


Figure 24 : Etape de la création des nouveaux modes opératoires

Le principal objectif de cette nouvelle architecture était la conception, pour chaque poste de travail de la ligne 12.3, d'un document unique qui permettrait de décrire de façon claire et concise et sans redondance, le processus de fabrication du produit. De plus, l'autre objectif, était de pouvoir utiliser ces modes opératoires directement comme support de formation pour l'habilitation au poste des nouveaux opérateurs. La formation du personnel est basée principalement sur la documentation. Il est donc primordial que les documents soient soigneusement conçus afin de garantir une bonne formation du personnel, la transmission du savoir-faire et la reproductibilité et l'harmonisation des pratiques.

- **Dossier de lot /dossier de campagne :**

La simplification du DDL et DDC avait pour objectif la création de nouveaux dossiers ergonomiques, homogènes, faciles à remplir par les opérateurs et à revoir par l'AQ op.

Comme pour les modes opératoires, cette construction s'est basée sur trois principaux points :

- ✓ Evaluer **la criticité** des données
- ✓ Supprimer **les redondances** d'information
- ✓ Simplifier et optimiser **la forme du document**

L'évaluation de la criticité des données contenues dans le DDL et DDC a été réalisée au cours de la première étape de ce projet revamping pilote Bloc2/ligne 12.3 décrite plus haut (définition du périmètre documentaire et analyse de la documentation).

Elle a permis d'analyser le contenu des dossiers avec les différents experts afin de travailler sur le fond des informations, de qualifier les données et de ne garder que les informations dont la criticité est démontrée (données process, données de validation, données réglementaires...etc).

On citera pour exemple de données dites critiques qui doivent obligatoirement figurer dans le DDL et DDC : la réalisation des IPC, la validité d'un état propre et stérile, des données brutes générées (ticket de pesée, mesure pH..), des paramètres validés (durée, vitesse, pression..), le monitoring particulière, les contrôles microbiologiques...etc.

Toutes autres données qui apportent des informations sur une organisation au poste ou une description détaillée d'une activité n'avaient pas lieu de figurer dans ces dossiers, car ce sont des documents d'enregistrement, et de telles données doivent être clairement précisées dans les modes opératoires. D'ailleurs, ces deux types de documents (Dossiers de lot et modes opératoires) doivent toujours être utilisés en parallèle au poste de travail et assurer une complémentarité.

Ainsi, un des objectifs de cette optimisation était de redonner le bon rôle à chaque document : les données process sont tracées dans le DDL, les données environnementales sont tracées dans le DDC et la description détaillée des activités est décrite à travers les modes opératoires.

Pour la partie simplification, il ne s'agissait pas uniquement d'enlever des données redondantes avec les modes opératoires, mais également d'en rajouter en fonction de la criticité, par exemple :

- ✓ ajout de la date et heure de démarrage d'une étape
- ✓ ajout de l'attestation de vérification du vide de ligne avant démarrage d'un process order (PO) (même si l'annexe vide de ligne est jointe au dossier, une attestation sur la vérification de la conformité du vide de ligne doit être clairement tracée dans le dossier)
- ✓ ou encore redonner un sens aux visas en précisant clairement le motif pour lequel on s'engage (avec la mention « **je m'engage avoir vérifié la conformité de, réalisé / vérifié....** » + **visa**), ce qui ne figurait pas dans l'ancien dossier où l'on demandait de viser sans préciser sur quoi l'on s'engageait.

Enfin, cette simplification a porté également sur la forme du dossier et a conduit à la définition de certains principes directeurs pour la construction des nouveaux documents (cf. Annexe 7 et 8):

- ✓ Conception du dossier selon l'ordre chronologique des opérations sur ligne : certaines parties du procédé se déroulaient sur 5 jours, ainsi ces parties ont été dupliquées 5 fois (j₁, j₂,...,j₅) au lieu d'être condensées sur quelques pages. Ceci a été mis en place afin de permettre d'une part, une certaine aisance et facilité de compréhension lors de la présentation du dossier de lot (formation des nouveaux opérateurs, présentation à un inspecteur) mais surtout d'instaurer des règles de remplissage du dossier pour l'opérateur, qui puissent lui apporter une certaine facilité dans son activité (remplir le dossier en temps réel en avançant dans le même sens sans jamais revenir en arrière).
- ✓ Structurer le dossier en 3 colonnes comprenant l'étape clé, la donnée à récolter et un emplacement pour le résultat à enregistrer. De plus, pour faciliter le remplissage, les deux premières colonnes ont été grisées permettant ainsi de mettre en évidence la troisième colonne qui correspond aux cases à remplir. Cette nouvelle forme permettrait d'identifier rapidement la donnée à renseigner et les oublis éventuels.
- ✓ Généraliser la notion de plan standard applicable à chaque étape du process. Le raisonnement suivi a été de diviser chaque partie du DDL en 3 étapes :

- La préparation avant de débiter toute opération de production. Celle-ci consiste à vérifier la conformité du vide de ligne du PO précédent
 - La production
 - Le bilan qui concerne le rendement et la réconciliation en fin de production
- ✓ Faire référence à la documentation terrain en précisant les nomenclatures des nouveaux modes opératoires ou des nouveaux cahiers de route.
- ✓ Respecter la chronologie des opérations en intégrant les annexes directement dans le dossier de lot où un emplacement défini leur est consacré. Cette démarche permet de garantir l'intégrité des données générées au cours de la production et de réduire ainsi le risque de perte des données et enregistrements.
- ✓ Utiliser des repères visuels (calendriers pour le jour, horloge pour l'heure, stylo pour visa)



mais aussi des pictogrammes pour identifier et mettre en évidence les paramètres critiques mais aussi toutes les informations jugées bloquantes, comme par exemple la vérification d'un vide de ligne, la description d'un évènement et l'évaluation d'impact.

- ✓ Limiter le recours systématique aux cases à cocher afin de faciliter le renseignement et la revue.
- ✓ Rajout d'un emplacement pour le suivi des événements en cours à la fin de chaque journée afin d'augmenter la maîtrise du procédé en traçant en temps réel tous les événements survenus au cours de la production et qui seront supportés pour prendre une décision (principe ALCOA).
- ✓ Cibler une « mise en scène » des dossiers afin de hiérarchiser visuellement les informations à vérifier par les différents vérificateurs. En un coup d'œil, lors de la relecture, on sait ce qu'on doit relire, par exemple : deux bordures latérales ont été rajoutées sur la troisième colonne pour identifier les données critiques qui doivent obligatoirement être revues par l'AQ op telles que les tickets de pesées ou des témoins de validité de la stérilité du matériel.

D'autres données telles que l'heure ou la date ne peuvent être vérifiées par le technicien reviewer AQ op qui doit dans ce cas, faire pleinement confiance à l'opérateur de production.

- ✓ Centraliser les visas de revue, tous les visas de revue du dossier (opérateurs, responsable d'équipe, technicien AQ op et Pharmacien libérateur) sont regroupés sur la même page située au début du dossier.

Le résultat observé a été une réduction de **36% des données dans les dossiers de lot et de campagne** (visa, date et heure, case à cocher (217 avant VS 70 après simplification), autres données) mais surtout des documents beaucoup plus intuitifs et plus faciles à renseigner pour l'opérateur.

Parallèlement à ce résultat, la simplification visait une optimisation des temps de revue des dossiers, dans un souci de performance. Pour cela, en plus du travail effectué sur le contenu et la forme, une redéfinition des rôles et des responsabilités des différents acteurs du processus de revue était nécessaire. Une charte des rôles et responsabilité pour la revue des DDL et DDC a été définie :

- ✓ L'opérateur de production doit :
 - s'assurer que le dossier est complet et valider le suivi des événements .Il doit vérifier à la fin de son activité (chaque fin de quart par exemple) : les règles d'écriture, la chronologie du dossier, les consommations, la traçabilité des opérations les plus critiques.
 - transmettre un dossier correctement organisé et complet aux responsables d'équipe.
- ✓ Le responsable d'équipe de production doit :
 - s'assurer de la maîtrise des procédés de production et de la reproductibilité des fabrications à travers une présence terrain en zone de production pour vérifier le remplissage des documents ou à travers la réalisation d'audits de certains dossiers.
 - valider à travers un « confirm » la bonne conduite des opérations de production.
- ✓ Le technicien AQOp reviewer de dossier doit :
 - avoir un œil critique sur la conduite du lot, les interventions et les événements survenus.
 - revoir « à fond » uniquement les éléments dont il a la responsabilité (règles d'écriture, le respect des spécifications, l'intégrité du dossier, la déclaration des incidents...) et faire confiance à la production sur les autres éléments qu'il n'a pas les moyens de vérifier.
- ✓ L'assurance de stérilité (revue du DDC uniquement) doit :
 - s'assurer de la conformité des paramètres environnementaux pour permettre la mise sur le marché du lot
 - revoir les anomalies environnementales en cours de production et leurs potentiels effets cumulatifs pour valider la mise sur le marché du lot.

- ✓ Le pharmacien AQ op libérateur (revue DDL et DDC) doit :
 - s'assurer des conditions de réalisation du lot, de sa qualité (résultats de contrôle) et conformité des paramètres environnementaux (décision de l'assurance de stérilité) pour permettre la mise sur le marché du lot.
 - revoir les anomalies en cours de production et leurs potentiels effets cumulatifs pour valider la mise sur le marché du lot.

- **Cahiers de route ou log-book :**

Un des souhaits exprimés par la direction au début du projet était de simplifier et de standardiser au maximum les cahiers de routes afin de les rendre plus facilement duplicables, simples à compléter et à auditer.

Les cahiers de route de la ligne 12.3 identifiés au début de cette phase de revamping étaient au nombre de 27. L'analyse du contenu de ces cahiers pendant les premiers workshops (cf.figure22) a montré principalement :

- la présence de beaucoup de données qualité axées sur le procédé plutôt que sur l'équipement ou le local, par exemple : des notions de quantité, de déchets, de réconciliation, de conformité de vide de ligne,...etc.
- mais aussi une redondance importante d'informations ; beaucoup de données étaient déjà tracées dans le dossier de lot, dossier de campagne ou figuraient dans les modes opératoires.

Ce premier constat a conduit au besoin de redéfinir le rôle d'un cahier de route, car beaucoup ne répondaient pas à la définition réglementaire apportée par le chapitre 4 des BPF :

« Les équipements principaux ou critiques en fabrication comme en contrôle de la qualité et les locaux de production doivent être accompagnés d'un cahier de route mentionnant, par ordre chronologique, et selon le cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations ⁽⁵⁷⁾ ».

En plus de ce constat, parmi ces cahiers certains étaient utilisés comme des documents de suivi (suivi de l'utilisation des filtres et des cartouches, archivage des certificats fournisseurs des filtres, suivi du changement des gants et manchettes d'un isolateur, suivi des prélèvements des eaux) ou encore pour le passage de consignes entre secteurs (répartition et préparation matériel).

Il en a découlé la suppression de 8 cahiers de route et le remplacement de ces derniers par des outils de pilotage ou de gestion (tels que des tableaux de suivi de l'utilisation des filtres, des tableaux de passage de consigne, des classeurs d'archivage de certificats ...etc).

Tandis que cette première analyse a permis de rationaliser le nombre de cahiers de la ligne 12.3, l'étape suivante visait leur simplification en travaillant sur le contenu mais aussi sur la forme documentaire dans l'objectif de définir des trames standard.

Pour ce faire, le raisonnement suivi a été de regrouper les 19 cahiers de routes en 3 catégories de telle sorte à identifier les cahiers qui seraient susceptibles de partager des points communs que ce soit dans la forme et dans le contenu :

- ✓ Catégorie des « **cahiers de route gros équipement ou salle** » : concerne les principaux équipements ou locaux intervenant dans les étapes du processus de fabrication (salle de pesée, cuve de formulation, laveuse de cylindre, machine de répartition, scaphandre, sortie de ligne, machine de dénestage)
- ✓ Catégorie des « **cahiers de route petit-équipement** » : concerne tous les petits équipements de la ligne 12.3 (balance, pH mètre, plateau peseur, comparateur de la laveuse)
- ✓ Catégorie des « **cahiers de route autoclave** » : concerne les autoclaves utilisés pour la stérilisation terminale des seringues préremplies du produit ARIXTRA.

Comme pour les modes opératoires, la simplification de ces cahiers de routes s'est basée sur le principe de la feuille blanche. Une réflexion commune menée par les acteurs de l'équipe projet a abouti à la création d'une nouvelle trame pour chaque catégorie. Une trame homogène dans le fond et la forme pour les cahiers d'une même catégorie et qui répond clairement à la définition d'un cahier de route présentée ci-dessus ; autrement dit, une trame qui permettra de :

- ✓ tracer uniquement tous les évènements majeurs survenus sur un équipement ou dans une salle. Toutes les données process ont été supprimées puisqu'elles figuraient déjà dans le DDL /DDC.
- ✓ tracer les dates d'interventions
- ✓ tracer les noms des intervenants
- ✓ décrire en détail l'évènement lorsque celui-ci est survenu en dehors d'une période de production (maintenance préventive, contrôle métrologique, changement d'une pièce)
- ✓ Préciser uniquement la référence de l'ordre de fabrication PO lorsque l'évènement est survenu pendant une production (arrêt machine/panne/intervention maintenance curative

pour permettre la reprise de la production). Le numéro PO est une donnée très importante qui permet de retrouver toutes les informations (produit, numéro de lot, période de production, ligne de production) concernant la production d'un lot et de remonter ainsi à l'historique des évènements survenus (par exemple : ouverture de l'isolateur de répartition) au cours de la fabrication, lesquels sont tracés dans le DDL et DDC.

3 trames standardisées (cf. Annexe 9), une pour chaque catégorie ont été mises en place. Pour des raisons liées aux exigences d'utilisation de certains équipements notamment le petit équipement (nombre d'étalonnage) ou encore les autoclaves (intégration de cycles de stérilisation chronologiques), une adaptation de la trame était nécessaire.

Lors de la rédaction des nouveaux cahiers, certains principes directeurs décrits précédemment et appliqués à la rédaction du DDL ont été repris afin d'optimiser la forme (cf. Annexe 10):

- ✓ Structurer en colonnes pour faciliter le remplissage et mettre en évidence directement les cases à remplir et les oublis éventuels.
- ✓ Une page dédiée par jour notamment pour les cahiers de la catégorie gros équipements et petits équipements.
- ✓ Une revue quotidienne par le management (responsable d'équipe, de secteur ou par la compliance) (revue N+1/date/visa).

D) REVUE DES NOUVEAUX DOCUMENTS QUALITE AVANT MISE EN APPLICATION

Suite à la rédaction des nouveaux documents qualité, ces derniers ont tous été présentés à l'équipe projet pour relecture et vérification. Ils ont été revus par les opérateurs ayant participé à la rédaction, le responsable secteur de la ligne de remplissage 12.3, l'AQOp, l'AQ Technique et l'Assurance de stérilité (pour le DDC). Cette étape a permis d'identifier certaines anomalies qui ont pu être corrigées très rapidement.

Les documents ont ensuite été approuvés par les différents acteurs avant leur mise en application, selon le processus de rédaction et diffusion des documents QSSE sur le site de NDB.

L'objectif était que **les nouveaux DDL, DDC, modes opératoires et cahiers de route de la ligne 12.3 soient applicables et disponibles au poste de travail en même temps avant le lancement en production, de telle sorte à ce que l'opérateur puisse travailler selon le nouveau concept c'est-à-dire travailler en parallèle avec ces nouveaux supports dont les rôles sont complémentaires.**

II. ACCOMPAGNEMENT AU CHANGEMENT

Le changement, de nos jours, au sein des laboratoires pharmaceutiques est une notion importante car celui-ci peut avoir un impact direct sur le fonctionnement de l'entreprise (ralentissement de la production ou encore perte de maîtrise du niveau qualité). Le facteur humain représente la principale cause d'échec dans des situations de lancement de projets innovants. C'est pourquoi la gestion du changement doit jouer un rôle primordial dans l'entreprise.

Le changement est un processus qui amène l'individu à traverser 4 phases, dans un temps plus ou moins important en fonction des individus. Se préparer au changement, c'est connaître ces différents stades afin d'accompagner au mieux les différents acteurs à chaque étape. Ainsi, la courbe du changement comprend 4 phases : la phase de déni, la phase de résistance, puis la phase d'exploration et enfin l'engagement.

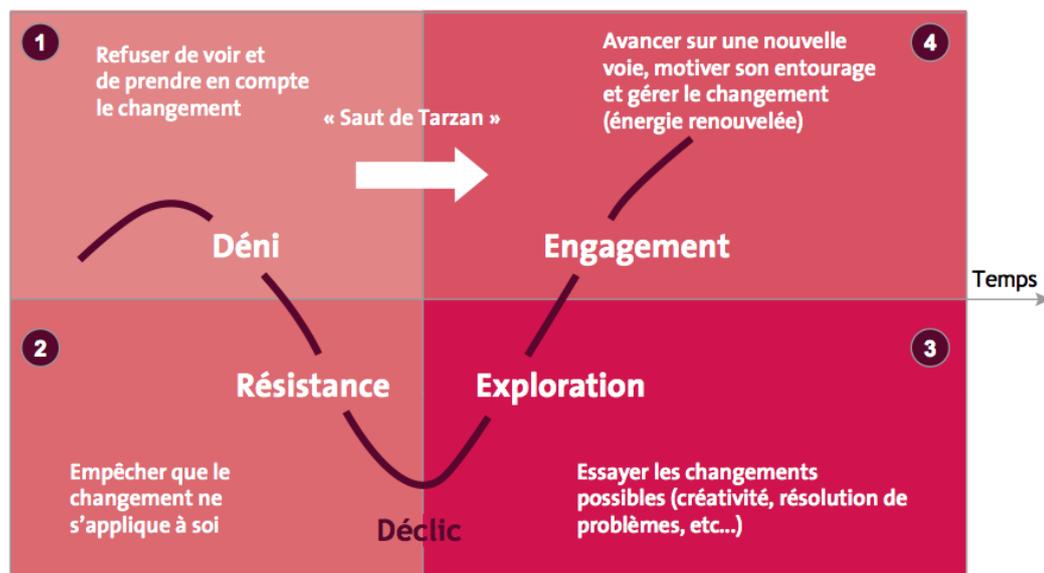


Figure 25 : Courbe du changement⁽⁵⁸⁾

Lors d'un changement, les deux premières phases semblent être les plus longues et les plus difficiles à réaliser.

L'annonce du changement est perçue telle une rupture que l'individu interprète comme un risque de régression. Selon son niveau d'énergie, il entre en résistance plus ou moins forte, pour défendre son équilibre. Les réactions possibles vont du doute ("vais-je réussir") à l'anxiété, jusqu'à l'opposition et la résistance (refus de changer).

L'argument des résistants qui ressort à ce stade est que les changements sont souvent mis en place, mais n'aboutissent pas toujours. Les acteurs ne voient donc pas l'intérêt de s'engager dans le changement qui leur est proposé. Ce n'est que lorsque l'individu commence à visualiser peu à peu, de manière objective, ce qui va perdurer et ce qui va changer et à prendre conscience que son intérêt est dans le changement que le déclic pourra se faire. A ce moment, il prendra la décision de changer et voudra ainsi construire une vision précise de son avenir. C'est la phase d'exploration.

Cette phase est très importante car l'individu commence à s'investir progressivement dans la préparation du changement jusqu'à être convaincu et engagé pleinement dans le changement qui lui permettra d'avancer sur une nouvelle voie.

Il faut donc laisser aux hommes le temps de digérer ces quatre phases du changement. A chaque phase doit correspondre un accompagnement spécifique, permettant d'aider les équipes à progresser dans les meilleures conditions possibles d'efficacité, de rapidité et de motivation.

La mise en place d'un nouveau système documentaire au sein de la VSR a nécessité d'accompagner les acteurs et principalement les opérateurs dans les changements qui ont été mis en place.

Malgré la résistance initiale des opérateurs au projet, leur envie d'améliorer les documents de travail afin de passer plus de temps à conduire la machine plutôt que de remplir des documents et surtout de noter la même information dans plusieurs documents, a permis de challenger les pratiques. Ceci a été le principal élément qui les a motivé à s'investir pleinement dans un projet à forte valeur ajoutée.

Dès le démarrage du projet, tous les collaborateurs de la ligne 12.3 se sont impliqués dans ce projet que ce soit en rédigeant les nouveaux documents ou en maintenant l'activité sur la ligne de production permettant ainsi la participation de leurs collègues à la rédaction.

Une fois les nouveaux documents aboutis, validés et mis en application, l'étape ultime a été d'accompagner le personnel dans ce changement afin de les habituer au nouveau système.

L'accompagnement au changement s'est formalisé dans un premier temps par une formation en salle de tous les opérateurs de la ligne 12.3 (y compris ceux ayant participé à la conception et rédaction des nouveaux documents) afin de communiquer sur le projet et ses outputs. L'objectif était de présenter la stratégie suivie pour aboutir à la mise en place d'une documentation efficace au poste, mais surtout insister sur les changements réalisés et les résultats obtenus.

La deuxième étape a été d'assurer un suivi du lancement des nouveaux documents en production et des premières utilisations. L'objectif était de faire valider les modifications apportées, de s'assurer du bon remplissage par les opérateurs et d'une bonne revue selon le processus défini, mais aussi de recueillir les éventuels points d'amélioration afin d'ajuster les documents proposés.

Sur le plan opérationnel, les opérateurs n'ayant pas participé au projet ont bénéficié au préalable d'une formation par compagnonnage au poste de travail, par les opérateurs référents qui ont participé voire rédigé les documents, ceci afin de se familiariser avec les nouveaux documents et avec ce nouvel état d'esprit de travail.

Enfin, pour conclure, cette étape finale visait la mesure de l'efficacité de la méthode 5S appliquée dans le cadre de ce projet, celle-ci correspondait à la phase **5S « SHITSUKE ou Surveiller »**

Sans la rigueur nécessaire, le système perd toute son efficacité. Le 5^{ème} S correspond à la phase du contrôle rigoureux et de la surveillance continue. Cette phase est généralement marquée par des audits et des revues documentaires, le soutien du personnel impliqué dans le nouveau système mais également la valorisation des résultats obtenus car chaque étape est une petite victoire.

Au niveau de la VSR, cette mesure s'est traduite par la mise en place d'indicateurs de suivi :

- ✓ le temps passé au remplissage des documents
- ✓ l'évaluation de la satisfaction du personnel à travers un questionnaire de satisfaction
- ✓ le suivi du nombre d'erreurs /PO avec utilisation des nouveaux documents
- ✓ le suivi du Bon du premier coup en revue (cf. Annexe 11)

Dès l'implémentation du changement, les premiers résultats perçus ont été très positifs avec **une satisfaction des opérateurs estimée à 89%** par rapport aux nouveaux DDL,DDC et modes opératoires et une réduction du temps de revue des premiers dossiers de l'ordre de 30% .

Cette dernière phase offre le recul nécessaire sur le résultat obtenu et notamment sur la valeur pérenne du projet mais surtout la valeur pérenne de l'amélioration continue. Bien que le changement ait permis d'atteindre un niveau stable supérieur à celui qu'on avait auparavant, il faut néanmoins, toujours garder à l'idée que l'état atteint de stabilité est fragile et ne peut tenir que sur une organisation et un mode de management solide afin de pérenniser le nouveau système.

CONCLUSION

L'évolution de l'industrie pharmaceutique et le durcissement de la réglementation au cours des dernières années a conduit à un accroissement des exigences en termes de documentation. Pour y répondre, les industriels se sont concentrés sur la nécessité de documenter leur système de management de la qualité sans penser à maîtriser la volumétrie des documents générés.

L'existence de systèmes documentaires complexes et difficiles à maîtriser est un constat de plus en plus fréquent de nos jours au sein des entreprises pharmaceutiques (volume de documents important, redondance d'informations, mise à jour chronophage, fort temps d'accès à l'information...etc.). Cette complexité est à l'origine de coûts élevés liés d'une part, à la gestion de la documentation, et d'autre part, aux déviations qualité engendrées suite à un manque de compréhension de l'utilisateur final. A côté de ce constat, les autorités réglementaires de par leurs inspections régulières accordent de plus en plus d'importance à la maîtrise de la documentation. Une étude⁽⁵⁹⁾ de l'EMA portant sur l'évaluation des écarts GMP recensés suite à des inspections menées entre 1995 et 2005, fait apparaître la documentation en tête de liste. Il en est de même pour la FDA qui a remarqué une augmentation de la violation des exigences de bonnes pratiques de fabrication et focalise son attention, depuis peu, sur les questions relatives à la notion d'intégrité des données. Tous ces éléments font qu'aujourd'hui, les industriels considèrent le système documentaire comme un axe majeur de leur SMQ.

Ces dernières années, beaucoup d'investissements ont été réalisés dans la performance des procédés industriels et dans les équipements mais l'aspect humain a été délaissé. Or les autorités réglementaires, en plus des systèmes, regardent de plus en plus la capacité des opérateurs à reproduire leurs gestes et la manière dont ils se réfèrent à la documentation. L'une des stratégies adoptées depuis peu par les industriels, pour répondre aux besoins de l'opérateur en termes de documentation efficace, est de l'impliquer directement dans la conception du système documentaire. Ceci permet d'une part de répondre au premier principe du management de la qualité « l'écoute de la voix du client », mais aussi d'atteindre plusieurs objectifs en termes de pilotage de la performance: amélioration de l'indicateur Bon du premier coup, diminution du taux d'erreurs humaines, augmentation du rendement sur ligne de production, meilleure appropriation et compréhension du procédé de fabrication.

La réflexion citée dans le cadre de cette thèse va dans ce sens. Elle a présenté un modèle opérationnel de Lean management applicable à l'optimisation et à la maîtrise de la documentation. La simplification du système documentaire figurait parmi l'une des ambitions de la direction du site de Notre-Dame-de-Bondeville depuis plusieurs années. Le rachat du site a été une opportunité de se pencher sur le sujet qui s'inscrit actuellement dans un vaste projet en cours de déploiement appliqué à tous les secteurs du site.

Enfin, la mise en place d'une documentation efficace s'est inspirée des principes du « Quality by Design ». Ce concept décrit par l'ICH Q8 est utilisé de plus en plus systématiquement par les entreprises pharmaceutiques dans la construction de leur système documentaire. L'intérêt d'appliquer cette méthodologie permet d'apporter d'une part une flexibilité réglementaire mais surtout de s'assurer de façon pérenne que les documents opérationnels utilisés par les opérateurs restent conformes aux spécifications déposées.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Legifrance - article R5124-36 du code de la santé publique - modifié par décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 - art. 2 : Missions attribuées au Pharmacien Responsable
- (2) ANSM - BPF 2015 chapitre 1 et ICHQ10 « Système Qualité Pharmaceutique »
- (3) Organisation internationale de normalisation - norme ISO 9001 version 2008 : Système de management de la qualité - chapitre 8.5 : Amélioration.
- (4) Organisation internationale de normalisation - norme ISO 9000 version 2000 : Système de management de la qualité - chapitre 3.7 : Termes relatifs à la documentation
- (5) ESCARPIT Robert - définition d'un document -
<http://www1.univ-ag.fr/buag/cours/LS5-web/co/Cours1.html> - consultation en Mai 2016
- (6) (7) (10) (11) (13) (26) ANSM - BPF 2015 chapitre 4 « Documentation » : Principe
- (8) Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain - titre IV- article 51 - alinéa 3
- (9) ANSM - BPF 2015 chapitre 1 « Système Qualité Pharmaceutique » - paragraphe 1.7
- (12) ANSM - BPF 2015 Chapitre 1 « Système Qualité Pharmaceutique » - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments - paragraphe 1.8 (IV)
- (14) TCHORELOFF Pierre - cours « la certification ISO 9000 - Master 2 « Responsabilité et Management de la qualité dans les industries de Santé » Faculté de Pharmacie de Bordeaux - 2015
- (15) TARABAH Fouad - cours « Management de la qualité » - Master 2 « Responsabilité et Management de la qualité dans les industries de Santé » Faculté de Pharmacie de Bordeaux - 2015
- (16) Organisation internationale de normalisation - norme ISO 9000 version 2000 : Système de Management de la qualité - chapitre 2.7.1 : Valeurs de la documentation

- (17) Organisation internationale de normalisation - norme ISO 9001 version 2008 : Système de Management de la qualité - chapitre 4.1 : Exigences générales
- (18) Organisation internationale de normalisation - norme ISO 9001 version 2008 : Système de Management de la qualité - chapitre 4.2.1 : Exigences relatives à la documentation - Généralités
- (19) Organisation internationale de normalisation - norme ISO 9001 version 2008 : Système de Management de la qualité - chapitre 4.2.3 : Exigences relatives à la documentation - Maitrise de la documentation
- (20) ICHQ 10 « Système Qualité Pharmaceutique » - paragraphe 1.7 « Eléments de conception et contenu »
- (21) ICHQ 10 « Système Qualité Pharmaceutique » - paragraphe 1.8 « Le manuel qualité »
- (22) FDA - 21CFR - part 211 - Subpart F - Production and process controls - section 100 « Written procedures ; deviations »
- (23) FDA - 21CFR - part 211 - Subpart J - Records and reports - section 188 « Batch production and control records»
- (24) FDA - 21CFR - part 211 - Subpart J - Records and reports - section 180 « General requirements - a) »
- (25) FDA - 21CFR - part 211 - Subpart J - Records and reports - section 180 « General requirements - c) »
- (27) ANSM - BPF chapitre 4 « Documentation » - Bonnes pratiques documentaires - paragraphe 4.2
- (28)(29)(30) ANSM - BPF chapitre 4 « Documentation » - Bonnes pratiques documentaires - paragraphe 4.8, 4.7 et 4.9.
- (31) Pharmaceutical Technology - Volume 40 - Article « Data integrity challenges in manufacturing » - J.Markarian - <http://www.pharmtech.com/data-integrity-challenges-manufacturing> - consultation en Janvier 2017

- (32) FDA - « Data integrity and compliance with Cgmp – guidance for industry- Avril 2016 »
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm495891.pdf> - consultation en Janvier 2017
- (33) MHRA - Guidance « GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015 »
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/412735/Data_integrity_definitions_and_guidance_v2.pdf - consultation en Janvier 2017
- (34) WRIGHT Garry - « Preparing for a Data Integrity Audit » -
http://www.agilent.com/cs/library/flyers/Public/Preparing_your_lab_for_a_data_integrity_audit_Wright.pdf - consultation en Janvier 2017
- (35) Industrie Pharma n°100 - CROS Aude, PELLETIER Lionel - Article Décembre 2016 « Un prérequis à la traçabilité, fondement du système qualité » - http://aktehom.com/wp-content/uploads/files/AKTEHOM_Data_Integrity_Industrie_Pharma_dec_2016.pdf - consultation en Janvier 2017
- (36) Procédure interne générale site « Gestion des documents de la qualité, de la santé, de la sécurité et de l'environnement » - Mai 2014
- (37) Organisme de formation « Actions Services Qualité » - Article Janvier 2011 « Engagement de la direction dans la démarche ISO 9001 » - <https://www.as-qualite.com/2011/01/12/1-engagement-de-la-direction-dans-la-d%C3%A9marche-iso-9001/> - consultation en Juin 2016
- (38) MEHDDEB Amel « Intérêt de la démarche DMAIC appliquée à un exemple de site industriel » - Thèse Faculté de Pharmacie de CHATENAY – MALABRY - Avril 2015
- (39) ROUSSEAU Christophe « Qu'est-ce que le Lean manufacturing ? » - <http://leamanufacturing.com/> - consultation Juin 2016
- (40) LYONNET Barbara « Amélioration de la performance industrielle : vers un système de production Lean adapté aux entreprises du pôle de compétitivité Arve Industries Haute-Savoie Mont-Blanc » - Thèse Ecole polytechnique de l'université de SAVOIE - Octobre 2010 - <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00655808/document> - consultation en Juin 2016

- (41) Roue de DEMING - https://fr.wikipedia.org/wiki/Roue_de_Deming - consultation en Juin 2016
- (42) Florent Fouque - Lean six sigma : les fiches outils Excellence-Opérationnelle - <http://www.excellence-operationnelle.tv/17-fiches-outil-gratuites-en-avant-gout-du-premier-pack-de-fiches-deotv.php> - consultation en Juin 2016
- (43) 10^{ème} conférence francophone de Modélisation, Optimisation et Simulation - MOSIM'14 « Mise en synergie de l'approche Lean management et du système de management documenté de l'ISO 9001 » - https://www.researchgate.net/publication/268210777_Mise_en_synergie_de_l'approche_Lean_Management_et_du_systeme_de_management_documente_de_l'ISO_9001 - consultation en Juin 2016
- (44) Quality Digest « Lean Quality Documentation Systems: Reduce ISO 9001 documentation by half without eliminating content » - <http://www.qualitydigest.com/inside/standards-article/lean-quality-documentation-systems> - consultation en Juin 2016
- (45) CHAUVEL Alain-Michel « Méthodes et outils pour résoudre un problème » - Edition DUNOD - Paris 2006
- (46) Congrès internationale A3P Biarritz Octobre 2014 - Atelier « Efficacité du système documentaire » - animés par des représentant des entreprises GSK, OXO PHARMA, ALTRAN
- (47) CORMERAIS Mathieu « Gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique » - Thèse Faculté de Pharmacie de NANTES - Juillet 2014
- (48) MAILHES Alicia « Optimisation du processus de vide de ligne dans un secteur de production pharmaceutique » - Thèse Faculté de Pharmacie de MARSEILLE - Janvier 2015
- (49) ANSM - BPF chapitre 4 « Documentation » : Documentation BPF nécessaire (par Type)
- (50) Organisation internationale de normalisation et commission électrotechnique internationale - Guide ISO/CEI51 : 2014 « Aspects liés à la sécurité » http://www.iso.org/iso/fr/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=53940 - consultation en Juin 2016

(51) ICHQ 9 « Gestion du risque qualité » - Figure 1 « Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique »

(52) STP PHARMA PRATIQUES - volume 22 - N° 4 - juillet-août 2012 - « Le Quality by design: un guide pour débiter » - F. Philippoz, R. Dennett

http://voisinconsulting.com/sites/default/files/2012_STP%20Pharma_Florence_Richard.pdf - consultation en Novembre 2016

(53) Académie nationale de pharmacie - les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8, Q9 et Q10

http://www.acadpharm.org/include/html_acc.php?lang=fr&id_doc=697&rub=19&zn=30 - consultation en Novembre 2016

(54) STP PHARMA PRATIQUES - volume 22 - N° 4 - juillet-août 2012 - « Vers une nouvelle culture qualité avec le QbD » - C.Meunier - http://aktehom.com/wp-content/uploads/files/AKTEHOM_-_Culture_Qualit_et_QbD_-_STP_Pharma_Pratiques_-_Aout_2012.pdf - consultation en Décembre 2016

(55) Industrie pharma N°65 – Juillet/Aout 2012 - Reportage « Système documentaire : Sanofi Pasteur innove à Neuville-Sur-Saône » - S. Latiéule - <http://oxo-group.com/wp-content/presse/IndustriePharma-juillet-aout-2012.pdf> - consultation en Juin 2016 – Janvier 2017

(56) Guide méthodologique du travail en commun - Stimuler des idées - produire des idées « Le brainstorming » http://www.iaat.org/telechargement/guide_methodo/2_1_brainstorming.pdf - consultation en Janvier 2017

(57) ANSM - BPF chapitre 4 « Documentation » - Autres - paragraphe 4.31

(58) Courbe du changement - <http://projets-ent.com/ressources/deploiement-territorial-des-ent/identifier-les-processus-acceptation-du-changement/> - consultation en Janvier 2017

(59) EMEA - Rapport d'analyse « an analysis of regulatory inspection findings in the centralised procedure - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005009.pdf - consultation en Janvier 2017

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1	Architecture de la documentation après rachat du site NDB par le groupe ASPEN
ANNEXE 2	Fichier Excel de pilotage du projet : base de donnée de la documentation de la VSR
ANNEXE 3	Planning de déploiement du projet et application des phases du 5S documentaire
ANNEXE 4	Exemple de Poster format A3 pour la phase 1S du projet – cible à court terme
ANNEXE 5	Identification des opérations et paramètres critiques du procédé de fabrication sur la ligne 12.3- Revamping documentaire (cible à long terme)
ANNEXE 6	Exemple d'une partie d'un nouveau mode opératoire
ANNEXE 7	Exemple d'une partie du nouveau dossier de lot
ANNEXE 8	Exemple d'une partie du nouveau dossier de campagne
ANNEXE 9	Exemple des 3 trames standards pour les nouveaux cahiers de route
ANNEXE 10	Exemple d'une partie d'un nouveau cahier de route
ANNEXE 11	Fichier Excel de suivi de l'indicateur « Bon du premier coup ou RFT » : évaluation du pourcentage des retours qualité après revue des nouveaux dossiers

Annexe 1 : Architecture de la documentation après rachat du site NDB par le groupe ASPEN / Activités QSSE

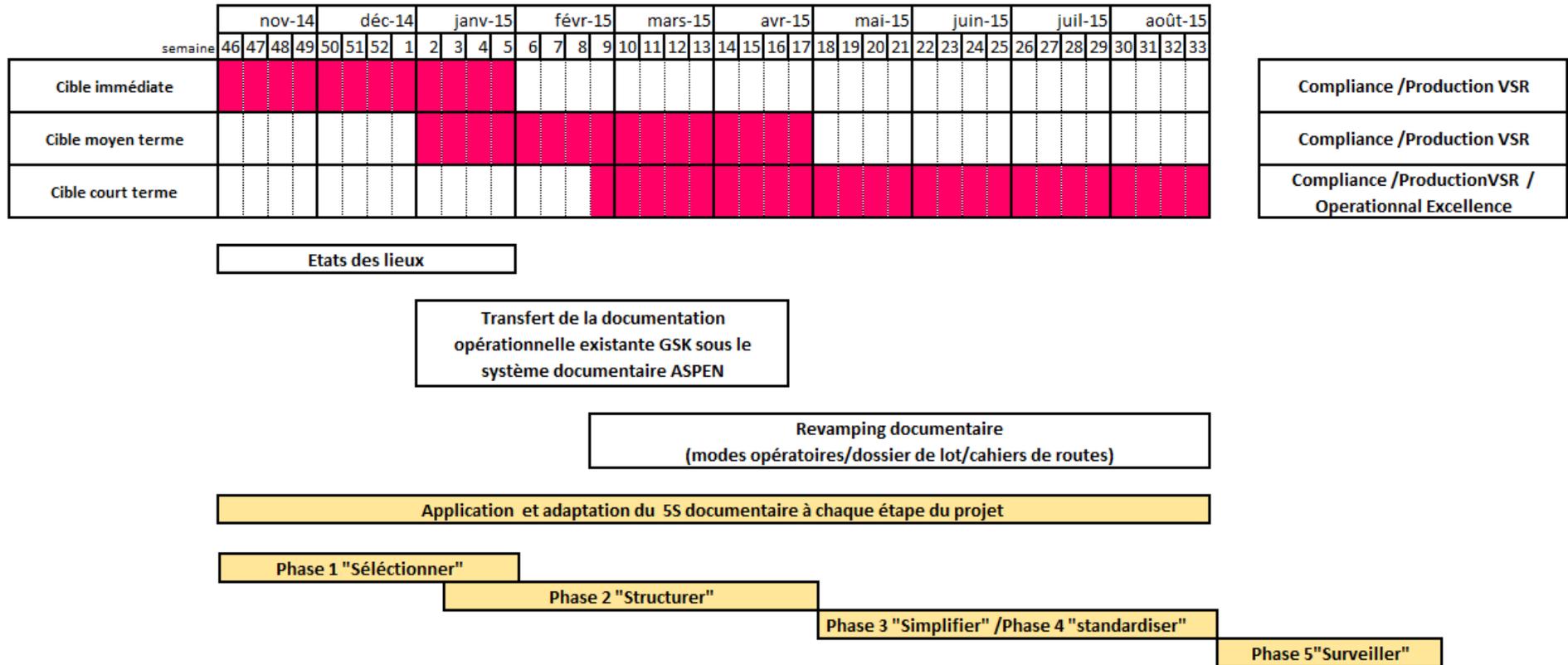
Type Document	MODE OPERATOIRE		
Titre Document	FORMULAIRE DE PRISE DE REFERENCE		
Statut	EN APPLICATION	Référence-Version	
		Numéro de page	

UTILISATION INFORMATIQUE AUTORISEE

GESTION DE LA QUALITE DE LA SANTE DE LA SECURITE ET DE L'ENVIRONNEMENT			CYCLE DE VIE DU PRODUIT		
<input type="checkbox"/>	QSE-01-	Gouvernance / Communication	<input type="checkbox"/>	CVP-01-	Transfert de produit / procédé / analytique - Introduction de nouveaux produits
<input type="checkbox"/>	QSE-02-	Réglementation	<input type="checkbox"/>	CVP-02-	Etude de compatibilités et d'interactions
<input type="checkbox"/>	QSE-03-	Gestion des changements	<input type="checkbox"/>	CVP-03-	Gestion des essais
<input type="checkbox"/>	QSE-04-	Audits et Inspections	<input type="checkbox"/>	CVP-04-	Qualification équipement
<input type="checkbox"/>	QSE-05-	Gestions et prévention des risques	<input type="checkbox"/>	CVP-05-	Cycle de vie de la validation
<input type="checkbox"/>	QSE-06-	CAPAs	<input type="checkbox"/>	CVP-06-	Validation procédé/nettoyage/produit/composant
<input type="checkbox"/>	QSE-07-	Amélioration continue	<input type="checkbox"/>	CVP-07-	Validation méthode analytique
PERSONNEL			<input type="checkbox"/>	CVP-08-	Validation informatique
<input type="checkbox"/>	PER-01-	Formation	<input type="checkbox"/>	CVP-09-	Revue périodique / Monitoring produits
<input type="checkbox"/>	PER-02-	Rôles et responsabilités	PRODUCTION		
<input type="checkbox"/>	PER-03-	Hygiène et Habilitage	<input type="checkbox"/>	PRO-01-	Généralités
<input type="checkbox"/>	PER-04-	Gestion de la Santé au travail	<input type="checkbox"/>	PRO-02-	Production chimie
DOCUMENTATION			<input type="checkbox"/>	PRO-03-	Formulation / Remplissage
<input type="checkbox"/>	DOC-01-	Gestion documentaire	<input type="checkbox"/>	PRO-04-	Mirage
<input type="checkbox"/>	DOC-02-	Cycle de vie des documents	<input type="checkbox"/>	PRO-05-	Conditionnement
<input type="checkbox"/>	DOC-03-	Gestion des enregistrements	<input type="checkbox"/>	PRO-06-	Vide de ligne
LOCAUX, EQUIPEMENTS ET UTILITES			<input type="checkbox"/>	PRO-07-	Maîtrise des impressions (variables/fixes)
<input type="checkbox"/>	INS-01-	Généralités et Design (Aération, circulation, éclairage...)	<input type="checkbox"/>	PRO-08-	In Process Control
<input type="checkbox"/>	INS-02-	Locaux - Monitoring environnemental	<input type="checkbox"/>	PRO-09-	Rendement et Réconciliation
<input type="checkbox"/>	INS-03-	Locaux - Nettoyage et désinfection	CONTROLE DE LA QUALITE DE LA SECURITE ET DE L'ENVIRONNEMENT		
<input type="checkbox"/>	INS-04-	Équipement - Nettoyage et désinfection	<input type="checkbox"/>	LAB-01-	Contrôles physico chimiques
<input type="checkbox"/>	INS-05-	Équipement - Utilisation, Etalonnage, Maintenance	<input type="checkbox"/>	LAB-02-	Contrôles microbiologiques
<input type="checkbox"/>	INS-06-	Équipements - Système IT	<input type="checkbox"/>	LAB-03-	Contrôles techniques
<input type="checkbox"/>	INS-07-	Utilités - Fluides / Gaz	<input type="checkbox"/>	LAB-04-	Echantillonnage, Prélèvements, Echantillonnage
MAITRISE MATIERES, ARTICLES, PRODUITS			<input type="checkbox"/>	LAB-05-	Stabilités
<input type="checkbox"/>	MAP-01-	Gestion fournisseurs et sous-traitants	<input type="checkbox"/>	LAB-06-	Gestion standards et réactifs
<input type="checkbox"/>	MAP-02-	Gestion des articles	<input type="checkbox"/>	LAB-07-	Surveillance et mesures de la Sécurité de l'Environnement
<input type="checkbox"/>	MAP-03-	Logistique-Data management	GESTION DES INCIDENTS ET ACCIDENTS		
<input type="checkbox"/>	MAP-04-	Réception- Stockage- Distribution -Approche	<input type="checkbox"/>	DEV-01-	Investigations et enquêtes
<input type="checkbox"/>	MAP-05-	Libération	<input type="checkbox"/>	DEV-02-	Résultats hors spécifications
<input type="checkbox"/>	MAP-06-	Destruction et Gestion des déchets	<input type="checkbox"/>	DEV-03-	Rappel de lot
<input type="checkbox"/>	MAP-07-	Retraitement	<input type="checkbox"/>	DEV-04-	Réclamations
<input type="checkbox"/>	MAP-08-	Procurement / Finances	<input type="checkbox"/>	DEV-05-	Mesure d'anti-contrefaçon
			<input type="checkbox"/>	DEV-06-	Incidents EHS
			<input type="checkbox"/>	DEV-07-	Gestion de crise

L'impression de ce document constitue une COPIE POUR UTILISATION. Seule la version sur réseau est garantie à jour.

Annexe 3 : Planning de déploiement du projet et application des phases du 5S documentaire



Annexe 4 : Exemple de Poster format A3 pour la phase 1S du projet - cible à court terme

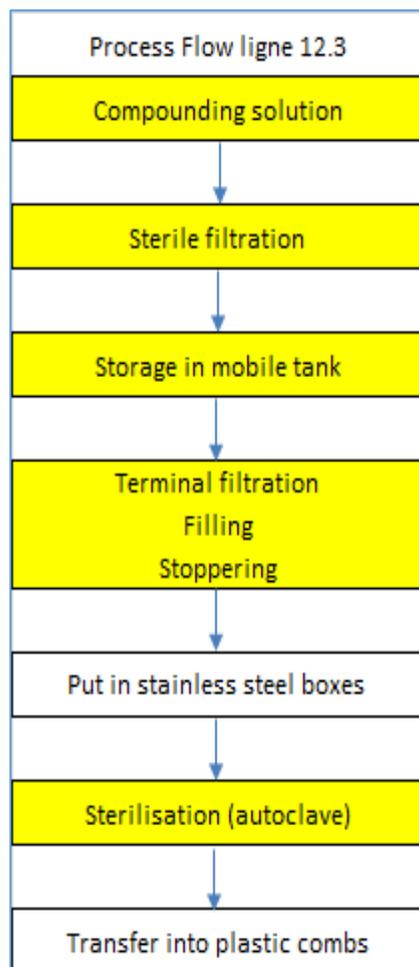
Autoclavage 12.3												
Documentation actuelle B2				Proposition nouvelle architecture documentaire				Documents Conservés/Supprimés après Revue de la Proposition par la production		Nouvelle Proposition par la Production		
Doc GSK			Doc ASPEN	Utilisation		Doc ASPEN				Doc ASPEN		
				Oui	Non							
A	PCPS696A	FONCTIONNEMENT DES AUTOCLAVES N°770 ET 771	Procédures	PRO-03-MO-0528-01			Annexe1: Documents B et E					
B	FS1005A	PLAN DE CHARGE - CYLINDRE 1ML - AUTOCLAVES M0770	Instructions	PRO-03-MO-0528-01 A1/3			Annexe2: Document C					
C	FS450K	PLAN DE CHARGE JOINTS DE PISTON AUTOCLAVE 771 FRAXIPARINE / FRAXODI / ARIXTRA	Instructions	PRO-03-MO-0528-01 A2/3			Annexe3: Document D					
D	FS451K	PLAN DE CHARGE MATERIELS DE REPARTITION B12.3 AUTOCLAVES M0771 ARIXTRA, FRAXIPARINE, FRAXODI, PLACEBO ET MEDIA-FILL	Instructions	PRO-03-MO-0528-01 A3/3			Annexe 4: Document F					
E	STDP5037B	VERIFICATION GRAPHE CYLINDRES AUTOCLAVE 770	Standard									
F	STAP5028A	PDS B12.3 - M770 ZP	Standard									
G	PCPS673E	TESTS DES AUTOCLAVES ET TRAITEMENT DES DYSFONCTIONNEMENTS	Procédures	PRO-03-MO-0527-01			1 Mode opératoire "TESTS DES AUTOCLAVES ET TRAITEMENT DES DYSFONCTIONNEMENTS" Document G PRO-03-MO-0527-01					
H	STDP5034A	VERIFICATION GRAPHE BOWIE DICK AUTOCLAVE 771	Standard	Annexes de la 03-MO-0467-01			Annexes de la PRO-03-MO-0467-01					
I	STDP5035A	VERIFICATION GRAPHE BOWIE DICK AUTOCLAVE 770	Standard									

Visa du RS :

Due Date:

Annexe 5 : Identification des opérations et paramètres critiques du procédé de fabrication sur la ligne 12.3 - Revamping documentaire (cible à long terme)

Etapes critiques (en Jaune) du procédé de fabrication



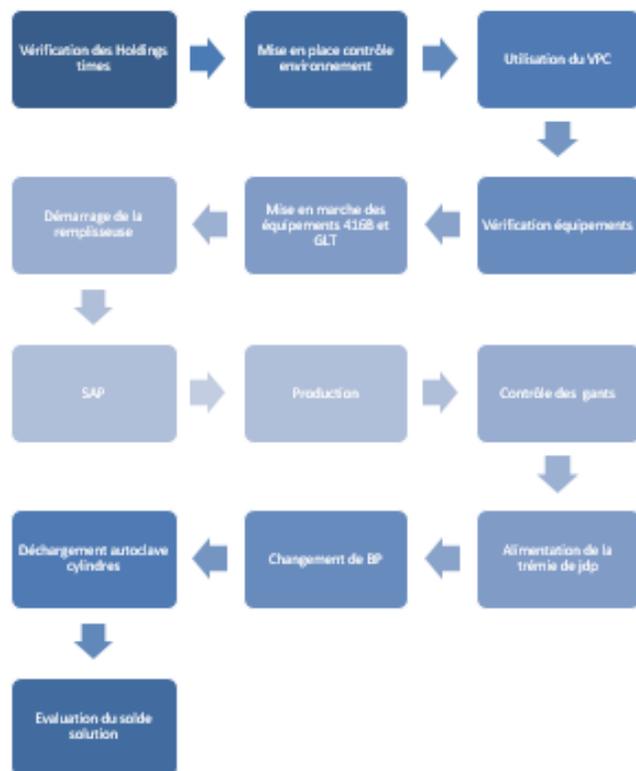
Exemple des opérations et paramètres critiques de l'étape de répartition

N°	Opérations	Paramètres critiques
1	VDL Laveuse	Délai avant opération suivante
2	Vérification conditions de démarrage	Vérification approche article
3	Introduction cylindres	N/A
4	Lavage cylindres	Température Pression
5	Séchage cylindres	Température Pression
6	Siliconage	Pression Approche
7	Pose protège aiguille	Longueur hors tout
8	Contrôles cylindres	N/A
9	VDL Laveuse	N/A
10	Mise en boîte inox	N/A
11	Chargement boîtes	N/A
12	Autoclavage	Délai propre Température Pression Durée Pré-traitement Nombre de stérilisation d'un cylindre
13	VDL remplisseuse	Délai avant opération suivante
13 bis	Stockage 416B	Délai Etat 416B
14	Contrôles remplisseuse	Paramètres décontamination Etat isolateur Etat environnemental Etat particulaire
15	Paramètres isolateur	N/A
15 bis	VDL	Délai avant opération suivante
15 ter	Approche joints	Conformité des joints Quantité de joints Conformité des brides

Annexe 6 : Exemple d'une partie d'un nouveau mode opératoire

Type Document	MODE OPERATOIRE		
Titre Document	ROUTINE REPARTITION DE LA LIGNE 12-3 V8R BLOC 2		
statut	EN CREATION	Référence-Version	F
		Numéro de page	4/39

6 METHODE



Type Document	MODE OPERATOIRE		
Titre Document	ROUTINE REPARTITION DE LA LIGNE 12-3 V8R BLOC 2		
statut	EN CREATION	Référence-Version	
		Numéro de page	7/39

Étapes	Comment	Points qualité	Points S&E
Mise en place contrôle	<p>Aller chercher les bêta bag de <u>microbio</u> (BP) dans la salle 427 (salle de stockage) et les amener en salle 416 A (<u>soléus</u>)</p> <p><u>Avant la connexion :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Faire une vérification visuelle de l'état de la bêta bag 2. Vérifier la date de péremption 3. Insérer la bride dans les encoches de la porte DPTE 1 avec un léger maintien de la bêta bag et tourner vers la droite 4. Décontaminer les gants latex avec le désinfectant en vigueur <p><u>Intervention :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Ouvrir la porte DPTE 1 avec la BAG 8. 6. Sortir une partie des consommables microbiologiques de la beta bag au moyen de la BAG 8. 	   <p> Résorption des consommables microbiologiques</p>	<p> Risque d'échec Risque argonitique</p>

Annexe 7 : Exemple d'une partie du nouveau dossier de lot

AVANT

CODE ARTICLE :		N° LOT :	N° PO :
			V
2. PREPARATION DE LA SOLUTION			
☞ Vérifier à deux personnes l'absence de flacons remplis qui ne sont pas concernés pour la préparation de ce lot dans la salle de montage			
☞ Visa opérateur 1		☞ Visa opérateur 2	
2.1. Montage (Le tuyau azote est connecté à la cuve M 1365 au début du montage).			
☞ Coller les témoins de stérilisation des tuyaux Pharmed ci-dessous			
Témoin de stérilisation Tuyau Puisage		Témoin de stérilisation Tuyau Azote	
☞ Dépressuriser la cuve M1365			
☞ Déconnecter les tuyaux évents et connecter les 2 flexibles de fluide caloporteur, ouvrir la vanne d'eau glacée et remplir la double enveloppe jusqu'à stabilisation du poids de la cuve.			
☞ Fermer la vanne d'eau glacée et déconnecter les 2 flexibles de fluide caloporteur de la cuve.			
☞ Tarer la cuve M1365 sur le peson, imprimer le ticket et coller ci contre (sur le verso de la page précédente), cuve vide.			
☞ Connecter le tuyau de puisage à la vanne XV 05-218 et purger le tuyau pendant au moins 1 minute.			
☞ Déconnecter le tuyau Azote, connecter le tuyau d'EPPI à la cuve pour introduire dans la cuve le volume théorique (V^{the}) d'E.P.P.I.			$V^{the} = 130\text{ L}$
☞ Indiquer l'heure de début de montage (introduction de l'E.P.P.I.).			___ : __
☞ Avant de retirer le tuyau de puisage et remettre le tuyau d'azote, s'assurer du poids de la cuve			$M = 132 \pm 0.2\text{ k g}$
Tare cuve vide		Cuve intro EPPI	



APRES

CODE ARTICLE : Header Material	Material Description	N° LOT : Batch Number (Header)	N° PO : Process Order Number Master Document Number v/lastec
III. PREPARATION DE LA SOLUTION			
☞ Mode Opérateur PRO-03-MO-1523			
Début de l'étape « préparation de la solution »		Date	___ / ___ / ___
		Heure	___ : __
1. MONTAGE			
Témoin de stérilisation des tuyaux Pharmed		Témoin de stérilisation des tuyaux Pharmed	
Signer à cheval pour attester la conformité des témoins		Signer à cheval pour attester la conformité des témoins	
1. TARE DE LA CUVE M1365			
Tare cuve vide		Cuve intro EPPI	
Signer le ticket à cheval pour attester de sa conformité		Signer le ticket à cheval pour attester de sa conformité	
Température de l'eau dans la cuve $20^{\circ}\text{C} \leq \text{température eau dans la cuve} \leq 30^{\circ}\text{C}$		Température	_____ °C
J'atteste avoir réalisé / vérifié le montage conformément aux documents en vigueur.		Visa opérateur	_____
		Visa vérificateur	_____

CODE ARTICLE : _____ N° LOT : _____ N° PO : _____
v

3- CONTROLE DE DEMARRAGE : LOT, JOURNEE, INTERVENTION, ARRET > 2H NA

lancement quotidien, Intervention, Arrêt > 2 heures

Date	<input type="checkbox"/> NA								

Heure	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
N° Sté	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Nb cylindres prélevés	120	120	120	120	120	120	120	120	120
① particules	<input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF								
② Rayures / Fissures	<input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF								
③ Longueur hors tout III (Norme : 80,3mm +/- 0,7)	<input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF								
④ Intégrité PA / Torsion PA	<input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF								
⑤ silicongage interne	<input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF								
Visa	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Attention : Le contrôle de fin de PO doit être renseigné sur la page précédente

AVANT

CODE ARTICLE : _____ N° LOT : _____ N° PO : _____
v

4- CONTROLES DE ROUTINE Date: ___/___/___ N° stérilisation: _____ NA
Invalide la page

Si chariot incomplet, cocher NA pour les colonnes concernées.

IPC	<input type="checkbox"/> NA				
	Debut 1 ^{ère} colonne	Debut 2 ^{ème} colonne	Debut 3 ^{ème} colonne	Debut 4 ^{ème} colonne	fin 4 ^{ème} colonne
quantité cylindre	30	60	60	60	30
Heure	_____	_____	_____	_____	_____
① Particules	<input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF				
② Rayures / Fissures	<input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF				
③ Intégrité / Torsion PA	<input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF				
Visa	_____	_____	_____	_____	_____

Ces contrôles sont mentionnés dans les modes opératoires

APRES

CODE ARTICLE : _____ Material Description _____ N° LOT : _____ Batch Number (Header) N° PO : _____ Process Order Number Master Document Number vMaster

3. CONTROLE NA (invalide la page)

Type de contrôle (une case NA cochée invalide la suite de la page)	<input type="checkbox"/> Démarrage <input type="checkbox"/> Routine <input type="checkbox"/> Fin de PO <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Démarrage <input type="checkbox"/> Routine <input type="checkbox"/> Fin de PO <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Démarrage <input type="checkbox"/> Routine <input type="checkbox"/> Fin de PO <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Démarrage <input type="checkbox"/> Routine <input type="checkbox"/> Fin de PO <input type="checkbox"/> NA
Heure	___:___	___:___	___:___	___:___
Numéro de sté	_____	_____	_____	_____
Si applicable, coller au verso de la page les tickets des tests longueurs hors tout, les signer et indiquer la date et l'heure pour attester la conformité.				
J'atteste de la réalisation des contrôles en accord avec les documents en vigueur et de la conformité des produits.	_____	_____	_____	_____

Annexe 8 : Exemple d'une partie du nouveau dossier de campagne

AVANT

Type Document	MODE OPERATOIRE		
Titre Document	DOSSIER HEBDOMADAIRE DE CAMPAGNE ARIXTRA LIGNE 12.3		
Statut	EN APPLICATION	Référence-Version A 2/3 PRO-03-MO-0507-02	
		Numéro de page 8/154	

UTILISATION INFORMATIQUE AUTORISEE

Jour 1 : Démarrage

Début	Heure première seringue	Fin	Heure dernière seringue
__/__/__	__:__	__/__/__	__:__

Vérifier l'absence d'événements déclenchant un Vide de Ligne en salle 416 A, 416 B et isolateur

Vérifier que le temps contact machine à l'arrêt des tuyaux pharmed avec la solution est < à 72h
SI NCF arrêt de la production et avertir un Responsable. Application de la PS 693 en vigueur CF NCF

Reprise production Date : __/__/__ Heure : __: __	Dernière seringue produite précédent l'arrêt production Date : __/__/__ Heure : __: __	Délai statique : Durée : __: __	Norme < 72h
---	---	------------------------------------	----------------

Si NCF, éliminer la quantité requise de seringues selon PS 693 en vigueur NA

Noter l'heure de début et de fin de montage	Heure de début	Heure de fin
	__: __	__: __

Réalisation du dernier dry-fog salle 416B < à 21j CF NCF
(Suivre le processus de gestion des incidents)

Vérifier que le dernier SEP conforme est ≤ J + 4 CF NCF
(Suivre le processus de gestion des incidents)

Delta pression entre isolateur/salle 416A norme : >2,0 mm CE	__ , __ mm	Vitesse air isolateur norme : 0,36 à 0,54 m/s	__ , __ m/s
Température isolateur norme : 18 à 22°C	__ °C	Contrôler la pression de la cuve (cf. tableau ci-dessous)	__ , __ bar

PRODUIT	ARIXTRA				
VOLUME (ml)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,8
PRESSION (bar)	0,7	0,7	0,7	1	1,3

L'impression de ce document constitue une COPIE POUR UTILISATION. Seule la version sur réseau est garantie à jour.



APRES

Type Document	MODE OPERATOIRE		
Titre Document	DOSSIER HEBDOMADAIRE DE CAMPAGNE ARIXTRA LIGNE 12.3		
Statut	EN APPLICATION	Référence-Version A 2/3 PRO-03-MO-0507-06	
		Numéro de page 4/158	

UTILISATION INFORMATIQUE AUTORISEE

I. JOUR 1

Première seringue	Date	__/__/__
	Heure	__: __

1. DEMARRAGE

Montage	Heure de début	<input type="checkbox"/> NA (invalide les 2 lignes) __: __
	Heure de fin	__: __
Fin Dry-Fog salle 416B	Date	__/__/__
Fin SEP conforme	Date	__/__/__
Contrôler la pression de la cuve	Pression	__ , __ bar
J'atteste la conformité des paramètres de tests et de la possibilité de démarrer la production.	 Visa opérateur <input checked="" type="checkbox"/>

2. CONTROLES ENVIRONNEMENTAUX

Péremption du stérilisé BP	Date	__/__/__
MAS 100 isolateur	Heure de début / démarrage	__: __
	Heure de fin matin	__: __
	Heure de fin après-midi	__: __
MAS 100 salle robot	Heure de début / démarrage	__: __
	Heure de fin matin	__: __
	Heure de fin après-midi	__: __

Annexe 9 : Exemple des 3 trames standards pour les nouveaux cahiers de route

Date : **Log-book Répartition ligne 12.3** ASPEN

Heure	Nom opérateur / Intervenant	N° PO	Opération / Intervention / Déviations
__:--			
__:--			
__:--			
__:--			
__:--			
__:--			
__:--			
__:--			
__:--			
__:--			

Revue N+1 Date:
 Visa:

Log-book autoclave terminal M1071 ASPEN

Numéro de stérilisation	N° ID	Date	Heure	Nom opérateur / Intervenant	N° PO	Opération / Intervention / Déviations
150000		__/__/__	__:--			
150000		__/__/__	__:--			
150000		__/__/__	__:--			
150000		__/__/__	__:--			
150000		__/__/__	__:--			
150000		__/__/__	__:--			
150000		__/__/__	__:--			
150000		__/__/__	__:--			
150000		__/__/__	__:--			
150000		__/__/__	__:--			
150000		__/__/__	__:--			

Revue N+1 Date:
 Visa:

Catégorie « gros équipement /Salle »

Date : **Log-book balance BAL 153** ASPEN

Etalon 1		Etalon 2	
Heure	__:--	Heure	__:--
Nom opérateur / Intervenant		Nom opérateur / Intervenant	
Opération / Intervention / Déviations		Opération / Intervention / Déviations	
Valeur étalon	XXXXX	Valeur étalon	XXXXX
Ticket		Ticket	
Résultats	<input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF	Résultats	<input type="checkbox"/> CF <input type="checkbox"/> NCF

Revue
 Date:
 Visa:

Catégorie « Autoclave »

Catégorie « petit équipement »

RESUME

Le système documentaire représente un des piliers de l'entreprise. Cependant, ce dernier est très fréquemment confronté à un problème de volumétrie et de complexité, devenant ainsi difficile à maîtriser et ne suscitant plus d'intérêt pour le personnel. Pour améliorer son système de management de la qualité et le rendre plus efficace, le système documentaire doit être remis en cause et vérifié régulièrement afin qu'il soit adapté aux besoins de l'utilisateur. Ce document s'intéresse à la stratégie de mise en place d'une documentation optimisée au sein d'une unité de production pharmaceutique. Il présente un modèle qui permet d'améliorer l'efficacité du système documentaire à travers l'application du concept Lean management. Cette démarche de simplification a nécessité l'engagement de la direction, l'implication de tous les opérateurs afin de répondre à leurs attentes, mais aussi une méthodologie innovante basée sur les principes du Quality by Design. L'enjeu final est de pérenniser cette nouvelle culture qualité au sein du site de production dans un souci d'amélioration continue.

Mots clés : Documentation, Lean management, Amélioration continue, Quality by Design.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.