



HAL
open science

Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue

Samira Nehari

► **To cite this version:**

Samira Nehari. Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03329992

HAL Id: dumas-03329992

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329992>

Submitted on 31 Aug 2021

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020/2021

N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 06 Juillet 2021

Par

Samira NEHARI

Né(e) le 21 Juillet 1988

à Sidi-Bel-Abbes (Algérie)

**Gestion des déviations qualité en production
pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration
continue**

Président du jury : *Philippe VERITE, Professeur de Chimie Analytique,
UFR Santé de Rouen*

Membres du jury : *Malika SKIBA, Pharmacienne et Maitre de
conférences en Pharmacie Galénique, UFR Santé de
Rouen*

*Mohamed SKIBA, Maitre de conférences en
Pharmacie Galénique, UFR Santé de Rouen*

Mélanie SENN, Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je tiens, tout d'abord, à remercier mes directrices de thèse : Madame Mélanie SENN et Madame Malika SKIBA, je suis honorée que vous ayez accepté de me superviser pour ce travail. Je vous remercie d'avoir accepté ce sujet. Je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir guidée, conseillée et suivie tout au long de ce projet.

Je remercie également les autres membres du jury d'avoir accepté de bien vouloir me consacrer du temps pour juger mon travail et évaluer ma thèse,

Je tiens à remercier tout particulièrement et à témoigner toute ma reconnaissance à mes collègues du service Assurance Qualité Opérationnelle de la société Delpharm sur le site de Huningue et de Lille, pour l'expérience enrichissante et les moments de joie passés tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'entreprise.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de la Faculté de Pharmacie de Rouen, pour la qualité de l'enseignement dispensé pendant ces années d'études. Et plus particulièrement Monsieur Philippe VERITE d'avoir accepté de m'accompagner dans l'élaboration de ma thèse.

Une forte pensée et un grand merci à Monsieur Pierre TCHORELOFF et mes collègues du Master 2 Responsabilité et Management de la Qualité promotion 2019 pour cette dernière année d'étude et de divertissement passée à leurs côtés.

Enfin, mon plus grand merci s'adresse à ma famille. Pour leur soutien infailible pendant cette longue période. Vous avez su être là au moment de joie, mais aussi de doute et d'inquiétude.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à cette réussite.

MISE EN GARDE

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs »

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès Liard
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moise COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENTS ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Virologie

Mme Maryline LECONTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELLJADI	Informatique
Mme Clémence MEAUSOONE	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	2
MISE EN GARDE	3
TABLE DES MATIERES	13
LISTE DES TABLEAUX	16
LISTE DES FIGURES.....	17
GLOSSAIRE.....	18
INTRODUCTION	19
I. PARTIE I : LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTTIQUE	20
1 L'industrie pharmaceutique et le médicament	20
2 Le secteur de la production	20
3 La qualité.....	22
3.1 Définition et objectifs	22
3.2 Les concepts liés à la qualité pharmaceutique	23
3.2.1 L'Assurance Qualité	23
3.2.2 Les Bonnes Pratiques de Fabrication.....	23
3.2.3 Le contrôle qualité	23
3.2.4 La gestion du risque qualité.....	23
3.3 Le SMQ : Système de Management de la Qualité	24
3.4 Le système de management de la qualité pharmaceutique	26
3.4.1 Les ICHs et les BPFs	26
3.4.2 Les objectifs et les éléments du SQP selon l'ICH Q10.....	28
3.5 Rôles et fonction du département Assurance Qualité	29
3.6 Qualité et coût	31
II. PARTIE II : GESTION DES DEVIATIONS ET LEURS CAPAs ASSOCIEES	34
1 Les déviations.....	34

1.1	Qu'est qu'une déviation ?	34
1.2	Le contexte réglementaire.....	35
1.2.1	GMPs Européenne et BPFs	35
1.2.2	cGMP 21 CFR Part 211	36
1.3	Notification de la déviation	37
2	Le processus de gestion des Déviations / CAPAs et les outils qualité associés	38
2.1	Sous-processus Initiation de la déviation	39
2.1.1	Déclaration d'une déviation, rôles et responsabilités	40
2.1.2	Les actions correctrices immédiates	41
2.1.3	Cotation et classification initiale de la déviation.....	41
2.2	Sous-processus Investigation, méthodologie et les outils qualité associés	44
2.2.1	La recherche des causes (RCA).....	46
2.2.1.1	Définir le problème	46
2.2.1.2	La collecte des données	47
2.2.1.3	L'analyse des écarts	50
2.2.1.4	Identification des causes (recherche des causes probables).....	50
2.2.1.5	La recherche de la cause racine	54
2.2.2	Analyse d'impact de la déviation	56
2.2.3	Evaluation finale de la déviation	56
2.3	Sous-processus CAPAs et les outils qualité associés.....	57
2.3.1	Définition de la solution la plus adaptée	59
2.3.2	La mise en œuvre de la solution	61
2.3.3	La mesure d'efficacité	61
III. PARTIE III : LES DEVIATIONS ET LEUR IMPACT SUR		
L'AMELIORATION CONTINUE		
		63
1	L'amélioration continue.....	63
1.1	Définition	63
1.2	Le contexte normatif	64
2	Le concept de l'amélioration continue selon la culture LEAN Manufacturing...	65
2.1	La culture Lean Manufacturing.....	65

2.2	L'amélioration continue selon la culture Lean : Eliminer les gaspillages....	67
2.3	Le Lean manufacturing dans l'industrie pharmaceutique.....	68
3	L'impact des déviations qualité sur la démarche de l'amélioration continue	70
3.1	Les déviations, une contrainte à l'amélioration continue	71
3.1.1	Déviations et coût de qualité	72
3.1.2	Prolongation de la mise à disposition des produits (Lead time).....	74
3.1.3	Mobilisation des ressources	75
3.1.4	Frein pour la production	76
3.2	Les déviations, un support à l'amélioration continue	77
3.2.1	Maitriser les déviations, maitriser la non-qualité	78
3.2.1.1	Structurer la démarche, adopter une méthodologie robuste et impliquer les bons collaborateurs	78
3.2.1.2	Hiérarchiser et adapter l'effort au risque	80
3.2.1.3	Déployer des outils qualité pertinents.....	80
3.2.2	Faire d'une déviation une opportunité d'amélioration	82
3.2.2.1	Diminuer les récurrences à travers des CAPAs efficaces	83
3.2.2.2	Mise en lumière des défaillances pour les améliorer	83
3.2.2.3	Gain de connaissances sur les produits et les procédés	86
3.2.2.4	Support pour améliorer les analyses de risque.....	87
	CONCLUSION	89
	BIBLIOGRAPHIE	91
	ANNEXES	95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Modèle de matrice détermination de la criticité.....	42
Tableau 2: Echelle de criticité d'une déviation	42
Tableau 3: Modèle de matrice de vote simple pour le choix d'une action.....	60
Tableau 4: Modèle de vote pondéré pour le choix d'une action	60
Tableau 5: Modèle de matrice de compatibilité pour le choix des CAPAs	61
Tableau 6: les outils qualité utilisés dans le cadre des déviations et leur CAPAs associées	81

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les opérations de la production pharmaceutique (1).....	21
Figure 2: Modèle de processus de Système de Management de la Qualité (SMQ) selon les principes de l'ISO 9000 (6)	24
Figure 3: Corrélation ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 (8)	27
Figure 4: Les principales caractéristiques du modèle ICH Q10 (9).....	29
Figure 5: Organigramme d'un département Assurance Qualité.....	31
Figure 6: Coût d'obtention de la qualité	32
Figure 7: Arbre décisionnel de notification d'une déviation.....	38
Figure 8: IPO sous-processus initiation de la déviation	43
Figure 9: Démarche DMAIC dans l'investigation des déviations et la mise en place des CAPAs.....	46
Figure 10: Modèle d'un QQQQCCP	47
Figure 11: Les étapes d'un processus (16)	48
Figure 12: Diagramme Ishikawa (5M).....	54
Figure 13: Diagramme des 5 Pourquoi.....	55
Figure 14: IPO sous processus Investigation	57
Figure 15 : Les inputs du processus CAPAs	58
Figure 16: Les étapes du sous-processus CAPAs	59
Figure 17: IPO sous-processus CAPAs.....	62
Figure 18: La maison TPS (20)	65
Figure 19: Les objectifs des BPFs et les objectifs du Lean Manufacturing (22)	69
Figure 20: Les gaspillages dans la production pharmaceutique (22)	70
Figure 21: Résumé du déroulement de la méthode DMAIC dans le cadre des investigations et les CAPAs associées aux déviations (26).....	79
Figure 22: Le lien entre la maîtrise des non-conformités et l'amélioration continue (26) .	82
Figure 23: Exemple d'une analyse de récurrences des déviations sur un site de production pharmaceutique (27).....	85

GLOSSAIRE

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonne Pratiques de Fabrication

CAPA: Corrective Action Preventive Action

DMAIC: Define, Measure, Analyze, Improve and Control

GMP: Good Manufacturing Practices

ICH: International Conference of Harmonization

IPC: In Process Control

IPO: Input Process Output

ISO: International Organization of Standardization

OOS: Out of Specifications

PDCA: Plan, Do, Check, and Act

PQR : Product Quality Review

QOQCCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi

QRM: Quality Risk Management

RCA: Root Cause Analysis

SMQ : Système de Management de la Qualité (QMS en anglais pour Quality Management Système).

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

INTRODUCTION

La production des médicaments est assujettie à de nombreuses exigences, notamment en termes de qualité du fait de leur visée thérapeutique. Pour maîtriser cette qualité, il est essentiel de développer et d'entretenir un système d'assurance de la qualité robuste et performant, afin de garantir aux patients la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits.

Ce niveau de confiance et d'assurance de la qualité peut être atteint par la mise en place d'un système de management de la qualité pharmaceutique, tel qu'il est stipulé dans la ligne directrice ICH Q10 (ICH : International Council for Harmonisation) de la partie III du guide des BPFs (Bonnes Pratiques de Fabrication).

Dans le cadre d'une production, des déviations peuvent survenir, nécessitant alors la mise en place d'une investigation afin de connaître l'origine de la défaillance, d'évaluer son impact potentiel sur le produit et de définir les actions à mener pour éviter la réapparition et sécuriser les produits et les procédés. Tout écart au processus décrit dans le dossier de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) doit être investigué.

Lors de ces investigations, de nombreux outils qualité peuvent être utilisés afin de faciliter et d'orienter la résolution des déviations. Leur utilisation permet de réagir de façon méthodologique et reproductible quel que soit le type de l'écart qualité constaté.

Ainsi, le déploiement d'une méthodologie de résolution de problèmes telle que la DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve and Control) pour la recherche de la cause racine RCA (Root Cause Analysis) et la mise en place de CAPAs (Corrective Action, Preventive Action) pertinentes fait intégralement partie de la maîtrise de la qualité.

L'objectif de cette thèse est de décrire le processus de gestion des déviations et leurs CAPAs associés et son impact sur la démarche de l'amélioration continue. Elle s'articule en 3 parties. La première partie présentera le concept de la gestion de qualité dans les industries du médicament, et plus particulièrement dans le secteur de la production pharmaceutique. La seconde partie détaillera selon la méthode DMAIC comment se déroule la gestion des déviations et les outils qualité mis en œuvre dans les investigations et la mise en place des actions correctives et préventives (CAPAs). Enfin la troisième partie mettra le point sur comment une déviation qualité est perçue sur les sites de production pharmaceutique, est-ce une contrainte ou une opportunité pour l'amélioration continue ?

I. PARTIE I : LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE

PHARMACEUTIQUE

1 L'industrie pharmaceutique et le médicament

Selon la vision populaire, l'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble des entreprises qui font de la recherche, développent, testent et commercialisent des médicaments tant au niveau humain qu'au niveau animal.

Ainsi, contrairement aux autres secteurs industriels, l'industrie pharmaceutique est régie par une législation spécifique très stricte, autant au niveau national qu'au niveau international. Elle est adaptée conformément à l'activité du site enregistré (site fabricant, site exploitant, etc.). Il y a encore peu de temps, les industries pharmaceutiques conservaient en "interne" la chaîne complète de ses métiers et fonctions, allant de la recherche de nouveaux médicaments, au développement et à la production, jusqu'au marketing et à la commercialisation. Aujourd'hui, elle tend peu à peu à externaliser ses différentes activités pour une réduction des coûts et une augmentation de la performance par l'utilisation de spécialistes des différentes étapes du processus.

2 Le secteur de la production

Les activités d'une industrie pharmaceutique sont concentrées sur trois grands domaines : la Recherche & Développement, Production & Logistique, la Vente et le Marketing.

La production du médicament est un secteur économique et social stratégique pour la France avec un chiffre d'affaire (en prix fabricant hors taxes) de 60 milliards d'euros et 271 sites de production en 2019.

La France figure au 4^{ème} rang des pays producteurs de médicaments (en valeur) en Europe derrière la Suisse, l'Allemagne et l'Italie après avoir été leader de 1995 à 2008. Selon les dernières données du LEEM (l'organisation professionnelle des entreprises des médicaments opérants en France 2020). (1)

La production pharmaceutique c'est quoi ?

La production regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle concerne dans la majorité des cas les activités de fabrication, de conditionnement, de contrôle qualité, de la maintenance et de la logistique.

Un site de production est composé généralement de plusieurs lignes de production, où plusieurs opérateurs travaillent souvent en cycle horaire trois-huit, soumises à des règles de qualité qui visent à assurer la qualité, la robustesse et la répétabilité des opérations.

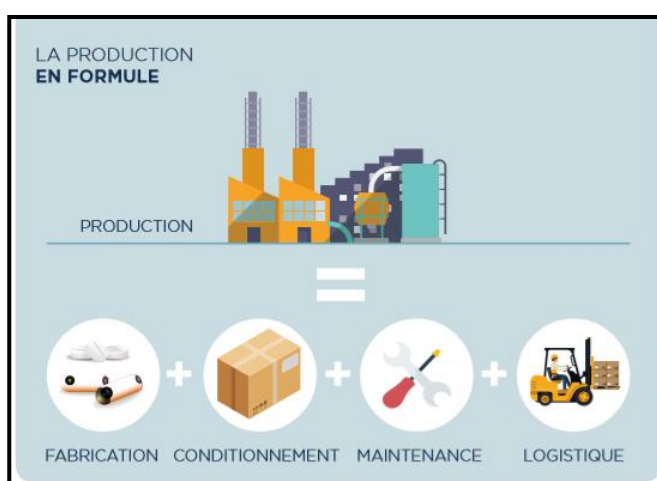


Figure 1: Les opérations de la production pharmaceutique (1)

Un site de production est un établissement pharmaceutique qui doit se soumettre aux BPFs (Bonnes Pratiques de Fabrication) qui sont la version française des GMPs (Good Manufacturing Practices). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur conformité aux spécifications comprises dans les dossiers d'enregistrement (AMM). Elles concernent les locaux, le matériel, le personnel, les matières premières et les méthodes de fabrication à tous les stades.

Dans cette thèse, un focus sera fait sur la gestion des déviations qualité et leur impact sur la démarche de l'amélioration continue dans le secteur de la production pharmaceutique.

3 La qualité

3.1 Définition et objectifs

Quel que soit le domaine, la qualité se traduit par la capacité à satisfaire à des exigences. Selon l'ISO 9000 : 2000 (L'Organisation Internationale de Normalisation), « la qualité est l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un produit, d'un système, d'un processus à satisfaire les exigences des clients (client défini comme une personne ou un organisme qui achète un service ou un bien) et autres parties intéressées ». (2)

Dans une entreprise, la qualité est une notion indispensable aussi bien au niveau de l'organisation que de la production, l'objectif étant de produire un produit ou un service de qualité qui réponde à la demande et aux besoins des clients tout en limitant les coûts. Mais répondre aux besoins n'est pas une démarche aisée !!! La qualité du produit peut être explicite, découlant d'une réflexion du client et même parfois d'un cahier des charges ; c'est le niveau le plus facile à appréhender car le plus souvent il est énoncé clairement. Mais la qualité peut être aussi implicite ou subjective, ce besoin est une évidence pour le client, c'est pourquoi il n'est pas énoncé clairement mais doit être pris en compte dans la conception du produit, donc le plus difficile à appréhender.

En ce qui concerne les entreprises pharmaceutiques, plusieurs clients sont à satisfaire :

- 1) Clients externes : principalement les patients, les autorités de santé, les grossistes, les professionnels de santé et le donneur d'ordre ou le site exploitant dans le cas de la sous-traitance de production ;
- 2) Clients internes : la direction et toutes les parties prenantes de l'entreprise (les actionnaires et les investisseurs).

Mais la qualité ne se réduit pas uniquement à la satisfaction du client, elle peut être aussi définie comme « l'aptitude à l'usage » ou « l'aptitude à l'emploi » ou la « conformité aux exigences ».

Ces notions ne représentent que certaines facettes de la qualité telle que définie ci-dessus. Le critère économique ainsi que le critère « temps » font partie intégrante de la qualité perçue par le client, mais aussi par le fournisseur. Une définition de la qualité pourrait donc être

l'optimisation du triplet qualité-coût-délai, dans l'intérêt réciproque du couple client-fournisseur.

3.2 Les concepts liés à la qualité pharmaceutique

3.2.1 L'Assurance Qualité

Dans une entreprise pharmaceutique, l'Assurance Qualité est un outil de gestion qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité du produit. C'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. (3)

Un produit de qualité requise, est un produit conforme aux spécifications qualité préalablement enregistrées dans son dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), et conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

3.2.2 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'Assurance Qualité. Elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon rigoureuse et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'Autorisation de Mise sur le Marché. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle qualité. (3)

3.2.3 Le contrôle qualité

Le contrôle qualité fait partie des BPF et désigne la vérification de la conformité d'un produit à sa définition ou à ses spécifications. Il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération. Celles-ci garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne soient pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. (3)

3.2.4 La gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité ou QRM (Quality Risk Management) est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en

matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie. (4)

Les concepts d'assurance qualité, de contrôle qualité et de gestion du risque qualité représentent les aspects de la gestion qualité et engagent la responsabilité de l'ensemble du personnel.

3.3 Le SMQ : Système de Management de la Qualité

Le management de la qualité ou système de management de la qualité (SMQ), est la mise en œuvre des objectifs et de la politique qualité, nécessaire à la maîtrise et à l'amélioration des processus de l'entreprise (un **processus** est défini comme un ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté, selon la norme ISO 9000:2005).

Ce travail sur les divers processus génère l'amélioration des résultats et des performances. La **Figure 2** ci-dessous résume le processus d'amélioration continue du système de management de la qualité.

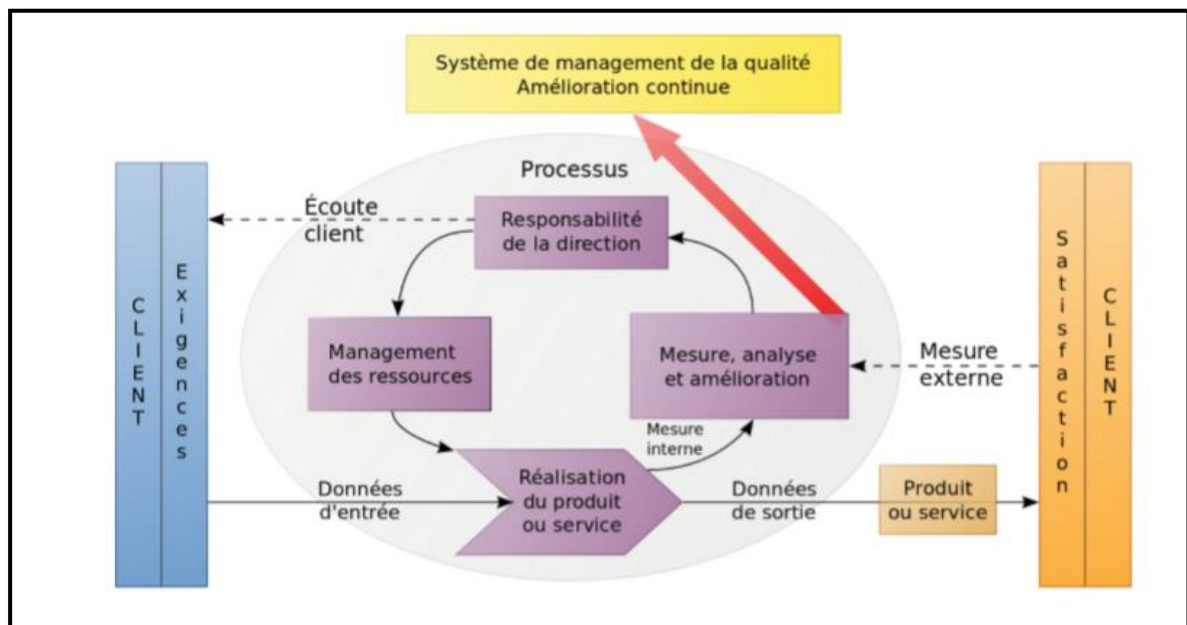


Figure 2: Modèle de processus de Système de Management de la Qualité (SMQ) selon les principes de l'ISO 9000 (6)

L'objectif du SMQ est de fournir un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences réglementaires tout en assurant une traçabilité complète de la matière première jusqu'au produit fini commercialisé. La norme ISO 9000 : 2005 définit un système de management de la qualité comme un "système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité". (5)

La norme ISO 9000 : 2005 s'appuie sur 7 principes pour mettre en place un SMQ au sein d'une entreprise :

- 1) **L'orientation client** : qui vise non seulement à satisfaire les exigences des clients mais aussi à aller au-delà de leurs attentes.
- 2) **Leadership** : les dirigeants créent le contexte dans lequel les personnes peuvent pleinement s'impliquer.
- 3) **L'implication du personnel** : l'implication totale des personnes à tous les niveaux.
- 4) **L'approche processus** : un système d'activité qui utilise des ressources pour transformer des éléments d'entrée en éléments de sortie.
- 5) **L'amélioration continue** : qui constitue un objectif permanent de l'organisme.
- 6) **Prise de décision fondée sur des preuves** : une prise de décision efficace s'appuie nécessairement sur des données et des informations fiables. Ces informations doivent donc être disponibles sous une forme permettant leur analyse et leur compréhension. Dans l'industrie pharmaceutique, l'approche factuelle est un outil indispensable pour la prise de décision. La libération d'un lot de médicament doit s'appuyer sur une analyse factuelle des éléments du dossier de lot, d'où l'importance de l'intégrité des données.
- 7) **Management des relations avec les parties intéressées** : elles augmentent la capacité du fournisseur et de l'organisme à créer de la valeur (des relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs). (5)

L'importance relative de chaque principe est susceptible de varier d'un organisme à l'autre et d'évoluer au fil du temps.

Ces éléments sont soit des objets matériels (pouvant être perçus comme des flux par la logistique à des fins d'évaluation), soit des informations, soit les deux.

3.4 Le système de management de la qualité pharmaceutique

Le premier principe des BPFs relatif au système qualité pharmaceutique, stipule que :

« La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. ». Cet objectif peut être atteint si l'entreprise possède un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé. Ce système doit inclure les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. (3)

La partie III des BPFs comprend la ligne directrice ICH Q10 qui définit le Système Qualité Pharmaceutique (SQP) et ses objectifs.

3.4.1 Les ICHs et les BPFs

L'International Council for Harmonization **ICH** est une structure internationale qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments.

Initialement, la notion de système de qualité pharmaceutique vient de l'ICH Q10. La majeure partie du contenu de l'ICH Q10 applicable aux fabricants se trouve au sein des exigences BPFs. Ce texte ICH Q10 est un complément aux ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et ICH Q9 « Management du risque qualité ». L'ICH Q8 renforce le lien entre le développement pharmaceutique et la fabrication et l'ICH Q9 agit comme un élément facilitant du Système Qualité Pharmaceutique par le management du risque. Cette corrélation est illustrée dans la **Figure 3**. (7)

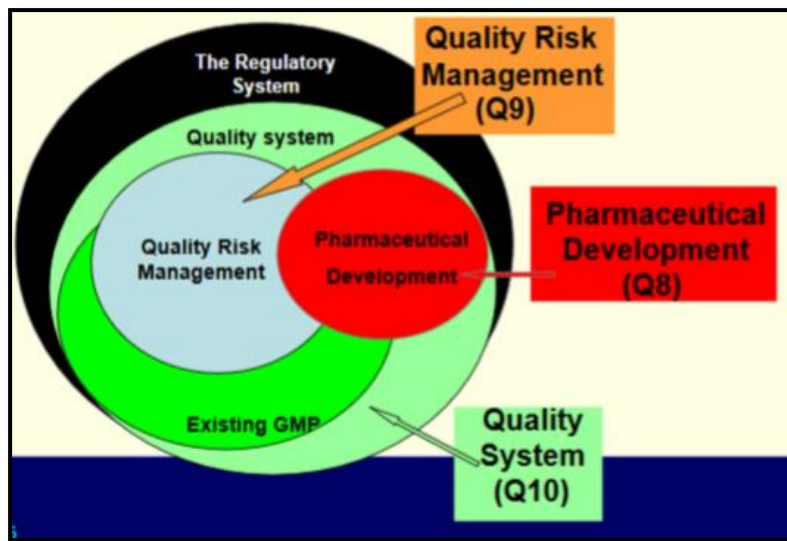


Figure 3: Corrélation ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 (8)

L'ICH Q10 décrit un modèle pour un SQP efficace qui repose sur les concepts de qualité de l'ISO 9000 « International Standardisation Organisation » et comprend les BPFs. En effet, la mise en place d'un SQP augmente l'assurance d'obtenir un produit qui répond à la fois à ses spécifications qualité, telles qu'elles sont enregistrées dans le dossier d'AMM, et aux besoins des patients et de toutes les parties intéressées. Les BPFs restent dans tous les cas applicables et le texte ICH Q10 ne crée pas de nouvelles exigences réglementaires. L'ICH Q10 est la démonstration de la collaboration et du support des autorités réglementaires auprès des industries pour un système qualité pharmaceutique performant dans le but de disposer de médicaments de qualité à travers le monde. Il introduit des concepts importants tels que :

- L'amélioration continue (produit, processus et le système qualité lui-même),
- Le rôle et la responsabilité de la direction,
- La gestion du risque qualité et la gestion des connaissances,
- Le cycle de vie du produit, en partant du développement pharmaceutique, au transfert de technologie, puis à la fabrication pour commercialisation et jusqu'à l'arrêt de commercialisation du produit,
- Le management des produits sous-traités ou achetés.

Associées aux BPF, les lignes directrices ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 présentent des opportunités d'accroître les approches réglementaires scientifiques et la gestion des risques.

3.4.2 Les objectifs et les éléments du SQP selon l'ICH Q10

La mise en place de l'ICH Q10 tout au long du cycle de vie d'un produit entend faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer les liens entre le développement et la production. Les principales caractéristiques du modèle de SQP décrit dans le texte de l'ICH Q10 sont illustrées dans la **Figure 4.** (9)

L'ICH Q10 pose trois objectifs qui peuvent être considérés comme trois niveaux de maturité vers l'excellence :

- Délivrer un produit conforme à ses attributs qualité en répondant aux attentes du patient, des professionnels de santé, des autorités et des clients internes (au sein d'une même entreprise) ou externes (entre différentes entreprises).
- Etablir et maintenir un état de maîtrise (Control Strategy) pour développer et utiliser des systèmes de contrôle et de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. Ainsi, la robustesse et la répétabilité du procédé pourront être démontrées.
- Permettre de faciliter l'amélioration continue afin d'identifier et de mettre en place les améliorations appropriées contribuant à la qualité du produit et des procédés toujours plus innovants, à la réduction des variabilités et à l'évolution du système qualité pharmaceutique.

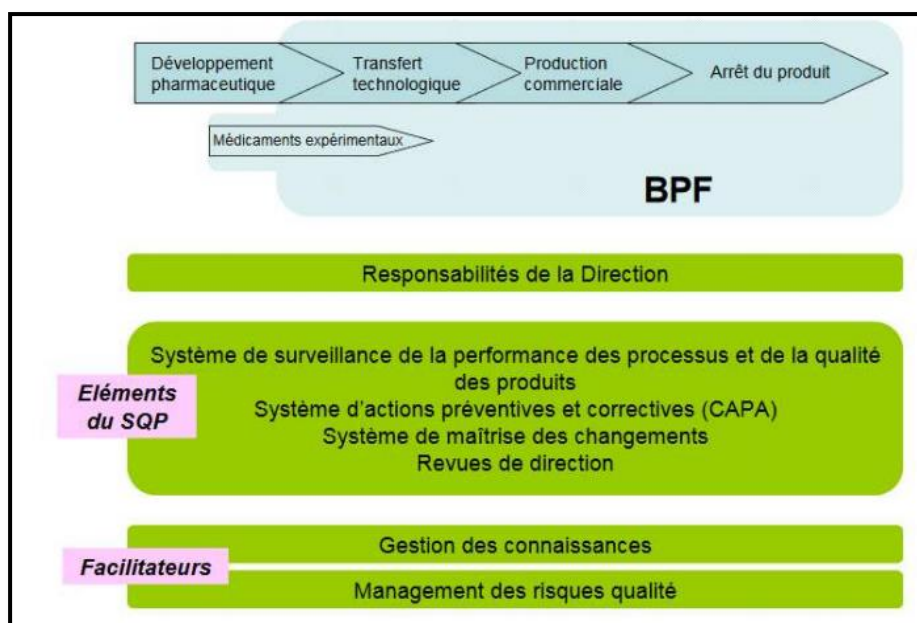


Figure 4: Les principales caractéristiques du modèle ICH Q10 (9)

Les éléments de SQP décrits ci-dessous sont requis par les BPFs. Cependant, le modèle de l'ICH Q10 a pour objectif de renforcer ces différents éléments pour ainsi promouvoir une approche qualité du produit en fonction de son cycle de vie. (9)

Les éléments du système qualité pharmaceutique sont les suivants :

- La performance des processus et le système de surveillance de la qualité des produits ;
- Le système d'actions préventives et correctives (CAPA) ;
- Le système de gestion des changements ;
- La revue de direction des performances des processus et de la qualité des produits.

3.5 Rôles et fonction du département Assurance Qualité

Dans un établissement de production pharmaceutique, la qualité des fabrications relève d'une « personne qualifiée » qui, en France, doit être un pharmacien : le pharmacien responsable dont l'objectif est de reproduire à des milliers, des centaines de milliers ou même des millions d'exemplaires, le prototype de départ.

Un pharmacien responsable doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament, prise au hasard dans son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette.

L'assurance de la qualité, ou l'Assurance Qualité, regroupe toutes les actions à entreprendre pour assurer la qualité finale du médicament.

En fabrication, l'assurance de la qualité n'a pas pour objectif d'augmenter la qualité. Le niveau de la qualité est établi une fois pour toute, c'est celle du prototype qui est fixée dans la période de conception. Cette qualité du prototype n'est pas une qualité minimale. Si la mise en place d'un système d'assurance de la qualité réalise un progrès, c'est en garantissant une plus grande régularité et, par conséquent, une grande fiabilité. Autrement dit, l'assurance de la qualité ne modifie en principe pas la moyenne mais diminue la dispersion, c'est-à-dire les écarts par rapport au prototype. (10)

Sur un site de production, dans la majorité des cas le département Assurance Qualité se décline en 4 grandes entités :

- **L'assurance qualité système** : son rôle principal est de s'assurer du maintien du système qualité, on y trouve :
 - La qualification (des équipements et des utilités) et la validation (des procédés et des systèmes informatisés) ;
 - La gestion du système documentaire ;
 - La gestion des modifications (change –control) ;
 - Les audits (internes et externes) et les inspections des autorités de santé ;
- **L'assurance qualité produit ou l'assurance qualité opérationnelle** : c'est un service de proximité à la production situé au dernier échelon du système qualité et qui est responsable de :
 - La mise sur le marché des produits fabriqués (la certification et la libération des lots) ;
 - La gestion des déviations et le suivi des CAPAs (Cf partie II du document) ;
 - Le traitement des réclamations clients ;
 - Les revues qualité produit (PQR ou APR).
- **L'assurance qualité fournisseur** : elle gère l'interface avec les différents fournisseurs et sous-traitants.
- **La compliance réglementaire** : elle assure la veille réglementaire et la conformité des produits à leurs dossiers d'AMM. Dans certaines organisations, elle fait partie de la composante système de l'Assurance Qualité.

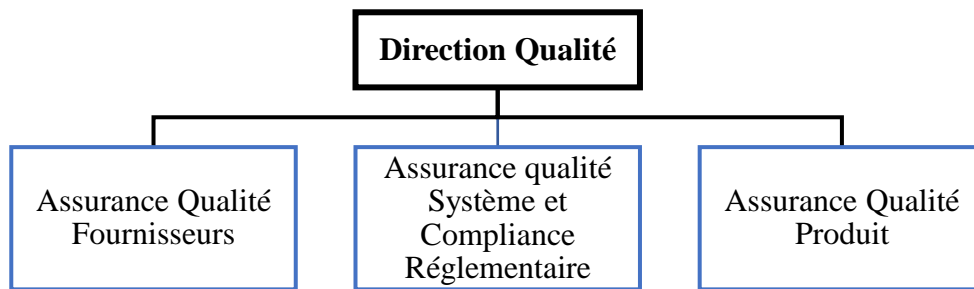


Figure 5: Organigramme d'un département Assurance Qualité

Cet organigramme représente un exemple, la subdivision des services AQ pouvant être différente selon la taille et l'organisation de l'entreprise.

Quelle que soit l'organisation, le rôle de l'assurance qualité est d'améliorer constamment le système de qualité pharmaceutique. Elle collabore avec tous les départements du site pour mettre en place les exigences établies dans le système qualité. Elle définit les règles de gestion des documents qualité (protocoles, procédures, méthodes de fabrication, spécifications...). Ces documents apportent la preuve que les produits ont été fabriqués et testés selon les exigences requises et standardise la qualité du produit.

3.6 Qualité et coût

L'industrie pharmaceutique semble attacher une grande importance à l'évaluation de la qualité comme la seule conformité aux spécifications du produit et au respect des exigences des autorités réglementaires et normatives dans un seul but : garantir la sécurité des patients. Contrairement aux autres secteurs industriels, et particulièrement l'industrie automobile, où l'approche économique et la gestion des coûts de la qualité sont toujours prises en compte pour le développement et l'amélioration du système de management de la qualité.

Le coût d'obtention de la qualité consiste en coûts occasionnés pour assurer le niveau de qualité défini (politique qualité) et concernent aussi les pertes subies lorsque la qualité n'est pas obtenue.

Le coût d'obtention de la qualité tient compte de 4 critères :

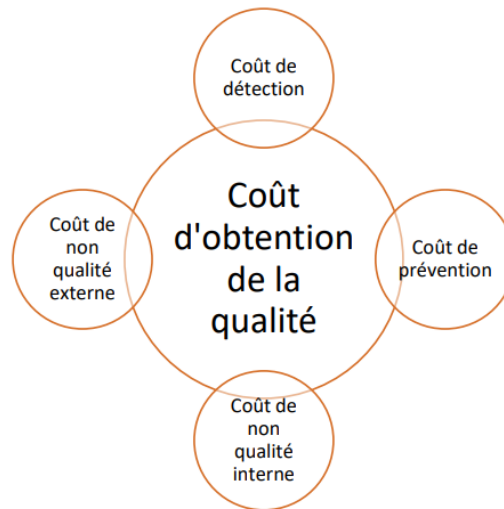


Figure 6: Coût d'obtention de la qualité

- **Coût de détection** : il s'agit des dépenses engagées pour vérifier la conformité des produits aux exigences de qualité, c'est-à-dire pour financer la recherche des anomalies.

- **Coût de prévention** : il s'agit des investissements humains et matériels engagés pour vérifier, prévenir et réduire les anomalies ou défaillances, c'est-à-dire pour financer les actions menées au niveau des causes des anomalies. Ils comprennent en particulier :
 - les coûts d'établissements du système qualité
 - la formation / la sensibilisation du personnel
 - les charges salariales des fonctions liées à la qualité
 - les coûts liés à la recherche de défaillance
 - les coûts associés à la maintenance des outils et des machines (main d'œuvre et pièces)

- **Coût de non qualité interne (CNQI)** : il s'agit des frais encourus lorsque le produit ne satisfait pas aux exigences de qualité avant l'expédition aux clients. Il concerne :
 - Des Produits / Matières non conformes
 - Des produits détruits en manutention
 - Des consommations excessives
 - Des Heures perdues du fait d'un matériel défaillant
 - Un Outillage mal adapté.

➤ **Coût de non qualité externe (CNQE)** : il s'agit des frais encourus lorsque le produit ne répond pas aux exigences de qualité après avoir quitté l'entreprise, qui peuvent comprendre :

- La perte des clients et des parts de marchés
- Les réclamations et les rappels de lots
- Les frais de retour des produits, les avoirs ou les remises clients

Les industriels ont constaté que la vente de produits de qualité procurait un plus grand retour sur investissement et permettait d'accroître leurs parts de marché. En effet, le montant du coût de la non qualité externe est supérieur au coût de la non qualité intérieure (CNQE > CNQI).

L'analyse de l'amélioration de la qualité a démontré ceci :

- Il n'est pas plus coûteux et il est même plus économique de produire des produits de bonne qualité ;
- Lorsque les problèmes de qualité sont résolus, ceux afférents aux coûts et aux délais sont réduits.

« La qualité coûte cher, mais il existe quelque chose de plus coûteux que la qualité : son absence » P. Jocoü

Pour réduire le coût d'investissement dans la qualité et être rentable, l'entreprise doit trouver un juste milieu entre la diminution des coûts de non qualité (CNQE et CNQI) et les coûts d'investissement dans la qualité (coûts de détection et de prévention).

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique est soumise à de forts changements de son activité : l'arrivée de la biotechnologie et des thérapies innovantes, l'expiration de brevets et l'émergence des génériques, la pression toujours plus importante sur le prix des produits de santé.

La réduction des coûts semble être un des axes les plus importants sur lesquels une entreprise pharmaceutique doit s'appuyer afin de rester compétitive dans le secteur.

Pour fabriquer un produit de qualité, à moindre coût et dans les délais attendus, une entreprise pharmaceutique doit s'inscrire dans une démarche d'amélioration continue afin d'éliminer toute source de non qualité génératrice de coûts. (11)

II. PARTIE II : GESTION DES DEVIATIONS ET LEURS CAPAs ASSOCIEES

1 Les déviations

Lors de la mise en place d'une ligne de production ou d'un processus, il convient de dérouler des analyses de risques afin d'anticiper tout problème ayant un impact sur la qualité du produit fini. Or, il est très difficile d'anticiper tout ce qu'il peut se passer lors de la production d'un produit pharmaceutique. Les aléas liés au personnel, aux équipements, à l'environnement, aux matières premières ou aux procédés peuvent souvent conduire à des écarts ou des déviations, et potentiellement impacter sur la qualité des produits.

De très nombreux termes et expressions fleurissent aujourd'hui dans les systèmes de management de la qualité pour exprimer une déviation qualité, comme : déviation, incident, événement indésirable, anomalie, problème inattendu, non-conformité majeure, non-conformité mineure, remarque, erreur, dysfonctionnement, notification qualité, écart qualité, etc...

1.1 Qu'est qu'une déviation ?

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

- tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures,
- tout écart significatif par rapport au rendement attendu,
- tout écart dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit,
- tout résultat hors normes,
- non-respect des BPFs.

Une déviation est un évènement ponctuel, imprévu et limité dans le temps. Elle doit être déclarée pendant ou immédiatement après son apparition.

A chaque fois qu'une déviation survient, elle peut générer la mise en place d'actions curatives, correctives et préventives (CAPAs).

Il faut toujours s'assurer que les déviations par rapport aux procédures, aux spécifications, aux dossiers d'enregistrement et autres instructions écrites, sont rapidement et correctement reportées, investiguées, évaluées et approuvées.

1.2 Le contexte réglementaire

1.2.1 GMPs Européenne et BPFs

Les déviations qualité sont abordées à plusieurs reprises dans le guide des BPFs.

Il est stipulé dans le **chapitre 1** des BPFs (système qualité pharmaceutique), qu'un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que :

Point 1.4 (ix) « Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur » ;

Point 1.4 (xiv) « Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produits et d'autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité.

Dans le cas où la véritable cause principale du problème ne peut être déterminée, l'attention doit être portée sur l'identification de la(les) cause(s) la(les) plus probable(s) en vue de la(les) traiter.

Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause, cet état de fait doit être justifié après avoir pris soin de s'assurer que des erreurs ou les problèmes liés au procédé, aux procédures, ou au système n'ont pas été négligés, le cas échéant.

Des actions correctives et/ou préventives (CAPAs) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations ».

Point 1.8 (vii) « Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillée et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ». (12)

Point 1.9 contrôle de la qualité (iv) « Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées »

Et dans le **chapitre 6** (Contrôle qualité) :

Point 6.9 (iv) « une procédure d'investigation des résultats hors spécifications et des résultats hors tendances » doit être facilement disponible. (12)

1.2.2 cGMP 21 CFR Part 211

Les **cGMP américaines** sont des normes de qualité encadrant les bonnes pratiques de fabrication imposées par la Food and Drug Administration ou FDA (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments) et qui sont représentées par le titre 21 du code de la réglementation fédérale (CFR) de la FDA dans sa partie 211 relative aux produits pharmaceutiques. Les cGMP sont équivalentes aux BPFs françaises / GMPs européennes.

Les déviations ont été aussi abordées dans certains chapitres de cGMP dans les paragraphes suivants :

§ 211.100 (Written procedures; deviations) “Written production and process control procedures shall be followed in the execution of the various production and process control functions and shall be documented at the time of performance. Any deviation from the written procedures shall be recorded and justified”.

§ 211.160 (laboratory controls, general requirements) “Any deviation from the written specifications, standards, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms shall be recorded and justified”. (13)

1.3 Notification de la déviation

Tous les écarts ou les évènements qui peuvent survenir au cours de la production ne mènent pas toujours à l'ouverture d'une déviation, et des critères d'évaluation sont pris en compte afin de statuer sur la nature de l'écart.

L'évaluation de l'impact d'un écart ou d'un évènement **Figure 7** est l'évaluation des conséquences potentielles sur la qualité d'un lot, d'un équipement ou d'un procédé. Elle se fait au plus proche de la survenue de l'écart et doit conduire à statuer sur la suite des évènements :

- **Un écart sans impact qualité** : est défini comme tel quand on peut exclure avec certitude que cet écart affecte la qualité d'un produit ou son environnement de production, quand l'origine de l'incident est connue et immédiatement supprimée à l'aide des actions correctrices et quand cet écart est ponctuel. Dans le cas où ces trois conditions sont réunies, cet écart ne mène pas à l'initiation d'une déviation mais il doit être tracé dans les données brutes (le dossier de lot du produit ou la documentation associée à un équipement par exemple).
- **Un écart avec impact qualité potentiel (= Déviation)** : s'il manque une des trois conditions précédentes, la déviation doit être initiée et le processus déviation/CAPAs doit être déclenché.

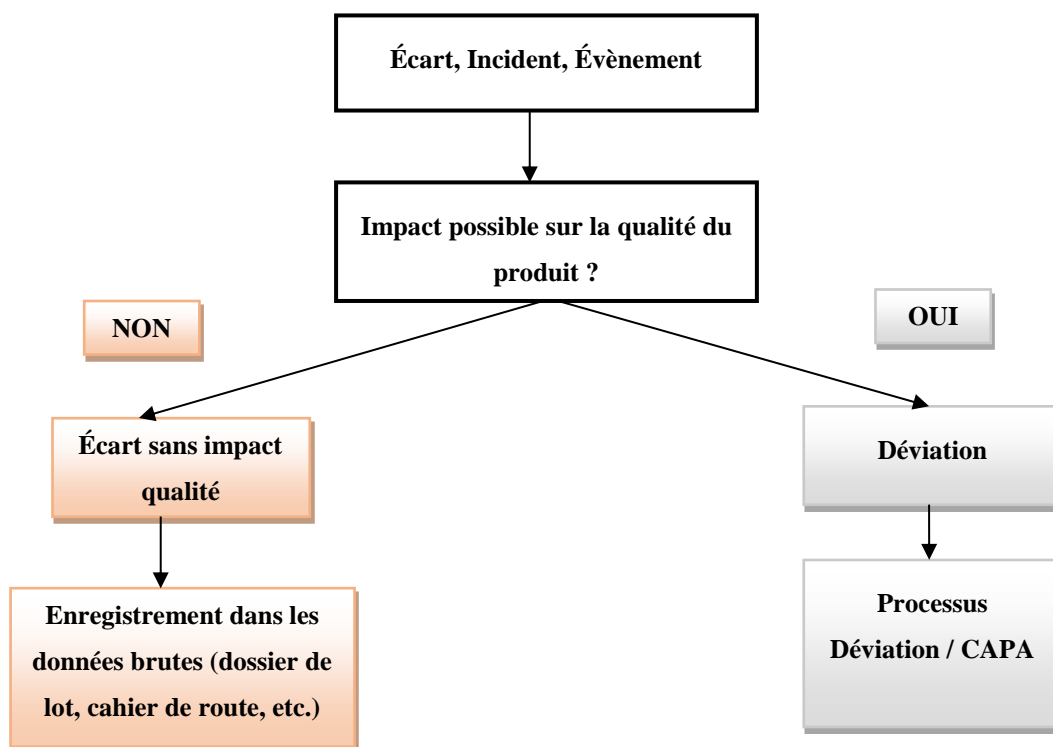


Figure 7: Arbre décisionnel de notification d'une déviation

2 Le processus de gestion des Déviations / CAPAs et les outils qualité associés

Dans le système qualité pharmaceutique, des procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour les investigations des déviations et des non-conformités.

Le processus de gestion d'une déviation et le processus de gestion des CAPAs sont deux processus très imbriqués dans le système qualité pharmaceutique. Le processus global (déviations/CAPAs) peut se dérouler en plusieurs étapes ou plusieurs sous-processus :

- 1) Sous-processus Initiation de la déviation
 - Déclaration et description de la déviation (détection de la déviation)
 - Action correctrices immédiates
 - Cotation et classification initiale de la déviation (priorisation).
- 2) Sous-processus Investigation
 - Recherches des causes à l'origine du problème (Root Cause analysis : **RCA**)

- Analyse de l'étendue de la déviation et analyse d'impact
- Classification finale et évaluation de la déviation.

3) Sous-processus CAPAs

- Recherche des solutions possibles du problème
- Choix de la solution la plus adaptée
- Mise en œuvre de la solution
- Mesure de l'efficacité de la solution.

Dans la suite de ce chapitre, l'outil « In put Process Out put » (IPO) sera utilisé afin de conclure chaque étape du processus de gestion des Déviations/CAPAs et donner une vision macroscopique de chaque étape.

Cet outil est l'interprétation de l'approche processus du système de management de la qualité telle qu'elle est recommandée dans les normes ISO 9000 : 2005 et il consiste à regrouper sous forme de tableau :

- Les données d'entrée = Inputs ;
- Les actions à réaliser durant cette étape = Processus ;
- Les données de sortie = Outputs.

Chaque donnée d'entrée correspond aux données de sortie de l'étape précédente. Cet outil permet de visualiser l'ensemble des éléments d'un processus quel qu'il soit (fabrication, service, etc.).

Il est ainsi illustré dans l'**Annexe 4** sous forme de **SIPOC** (Supplier, Input, Process, Output, Customer), le processus déviation, ses interfaces dans le SMQ ainsi que son pilotage selon l'approche processus de l'ISO 9000 (version 2005).

2.1 Sous-processus Initiation de la déviation

La démarche de détection d'une déviation consiste, pour tout employé, à informer son responsable et l'Assurance Qualité lorsqu'il détecte un incident pouvant avoir un impact sur la qualité du produit, sur la conformité aux exigences réglementaires ou sur le respect des BPFs.

Toute personne qui détecte une déviation doit la déclarer *via* une procédure formulaire ou *via* un logiciel informatique préalablement validé. Sur le formulaire, le détecteur ou l'observateur doit donner le plus de renseignements possibles sur la déviation.

2.1.1 Déclaration d'une déviation, rôles et responsabilités

a) Qui déclare la déviation ?

Il s'agit de la personne détectant la déviation à n'importe quel moment d'un processus de fabrication, d'un contrôle ou d'une toute autre activité liée aux BPFs.

Après avoir détecté une déviation, cette personne :

- 1- Agit, prend les actions immédiates : pour sécuriser le procédé et / ou le produit et éviter la propagation du problème (par exemple arrêt de la ligne de production, isolement et identification de la partie concernée du lot). Cela peut être fait après ou dans le même temps de la notification de la déviation au responsable.
- 2- Informe son responsable d'équipe ou son supérieur hiérarchique,
- 3- Documente la déviation grâce au formulaire papier ou informatique,
- 4- Identifie et conserve toutes preuves ou informations liées à l'incident : cela peut être des échantillons, des graphiques, des documents (photocopie des pages du dossier de lot ou du cahier de route concernées par l'incident) ou tout autre élément pouvant servir à l'identification du problème, la recherche de l'origine et l'évaluation de l'incident.

b) Le responsable d'équipe

Les déviations qualité étant détectées en général par les opérateurs en production ou au cours du contrôle, une vision globale de l'incident est nécessaire pour évaluer l'impact. Le responsable d'équipe va orienter la démarche de la façon suivante :

- 1- Il informe l'Assurance Qualité de la détection de la déviation.
- 2- Il vérifie que la déviation est correctement décrite et documentée (présence de toutes les informations nécessaires à la compréhension du problème et à la prise de décision). Dans le cas contraire, il décrit et documente la déviation avec le détecteur.
- 3- Il intervient pour compléter les actions correctrices immédiates.
- 4- Il vérifie également la concordance avec les documents suivants : le dossier de lot, le cahier de route, et les formulaires d'enregistrement des données brutes (les résultats et les mesures).

c) L'assurance qualité

L'assurance qualité est en charge d'évaluer la déviation au vue des données présentes. Cette évaluation doit amener à un choix en fonction de la criticité du problème (voir paragraphe 2.1.3).

L'Assurance Qualité, en accord avec les différentes personnes présentes au cours de l'évaluation (paragraphe 2.1.3), désigne le score de la déviation, une personne ou un groupe d'investigateurs pour la déviation, ainsi qu'un approbateur de la déviation (l'Assurance Qualité est le service responsable pour approuver les déviations).

2.1.2 Les actions correctrices immédiates

L'initiation d'une déviation, doit aussi décrire les actions correctrices mise en place pour s'assurer que la déviation est maîtrisée, un nettoyage ou un vide de ligne réalisé après l'incident, un tri ou une destruction d'une partie de lot le cas échéant.

2.1.3 Cotation et classification initiale de la déviation

Après sa déclaration, une déviation doit être évaluée le plus rapidement possible (dans un délai de 48h au maximum) par la personne ou le service détecteur et en collaboration avec l'Assurance Qualité.

La cotation des déviations permet de déterminer leur criticité (le niveau de risque des déviations). Elle est définie à l'aide de matrices ou de scores prenant en compte la sévérité de l'impact (sa gravité) et l'occurrence (fréquence ou la probabilité d'apparition) de l'évènement. Le **Tableau 1** donne un modèle de cotation d'une déviation selon les deux critères : gravité et occurrence.

La déviation peut être cotée une première fois (évaluation préliminaire) au moment où l'incident survient, c'est-à-dire avant toute investigation ou de mise en place d'une action corrective. Cette première cotation correspond généralement au « Worst case » ou « le pire des cas ».

L'objectif de cette évaluation préliminaire est de prendre la mesure de la déviation (apprécier le niveau de risque d'une déviation) et standardiser la prise de décision.

Tableau 1: Modèle de matrice détermination de la criticité

			Occurrence			
			Très rare	Rare	Occasionnel	Fréquent
			1	2	3	4
Impact (Sévérité)	Faible	1	1	2	3	4
	Modéré	4	4	8	12	16
	Grave	8	8	16	24	32
	Très Grave	16	16	32	48	64

Le niveau de risque d'une déviation est le score obtenu du produit : *Sévérité (gravité) x Occurrence*.

Ce score est comparé à des échelons de RPN (*Risk Priority Number*) afin de classer les déviations selon des degrés de criticité.

Tableau 2: Echelle de criticité d'une déviation

RPN	
1 < Criticité ≤ 16	Déviations Mineures
16 < Criticité ≤ 32	Déviations Majeures
32 < Criticité ≤ 64	Déviations Critiques

Ces Tableaux 1 et 2 sont donnés à titre d'exemple, d'autres critères peuvent être aussi pris en compte pour la cotation des déviations, par exemple la détectabilité, la connaissance des causes, etc....

Des échelles de sévérité (gravité) et de fréquence sont données à titre d'exemple dans les **Annexes 1 et 2**.

La cotation initiale d'une déviation permet non seulement d'évaluer le risque (criticité de la déviation) mais aussi d'évaluer les efforts consacrés à chaque catégorie de risque (investigation approfondie ou simple décision sur la mise en place des CAPAs) : le traitement d'une déviation mineure sans impact ou avec un impact faible sur le produit ne nécessite pas le même degré d'effort consacré pour le traitement d'une déviation critique avec un impact grave ou très grave sur la qualité du produit.

La déviation sera cotée une seconde fois (évaluation finale) au moment de la conclusion de l'investigation. Cette évaluation est obligatoire pour permettre la libération du(des) produit(s) concerné(s). Elle prend en compte la mise en place des actions curatives et correctrices (si applicable). Cette cotation finale est effectuée une fois les étapes d'investigation complétées et les CAPAs définies. Le choix de la sévérité réelle doit être expliqué dans la conclusion. L'évaluation finale ne peut être réalisée que par l'Assurance Qualité.

L'Assurance Qualité peut évaluer aussi si d'autres lots ou équipements sont impactés, comme l'utilisation des articles de conditionnement concernés par la déviation pour d'autres lots, une déviation apparue sur un lot appartenant à une campagne analytique ou une campagne de production.

Un résumé sur le sous-processus initiation de la déviation est illustré dans la **Figure 8** ci-dessous.

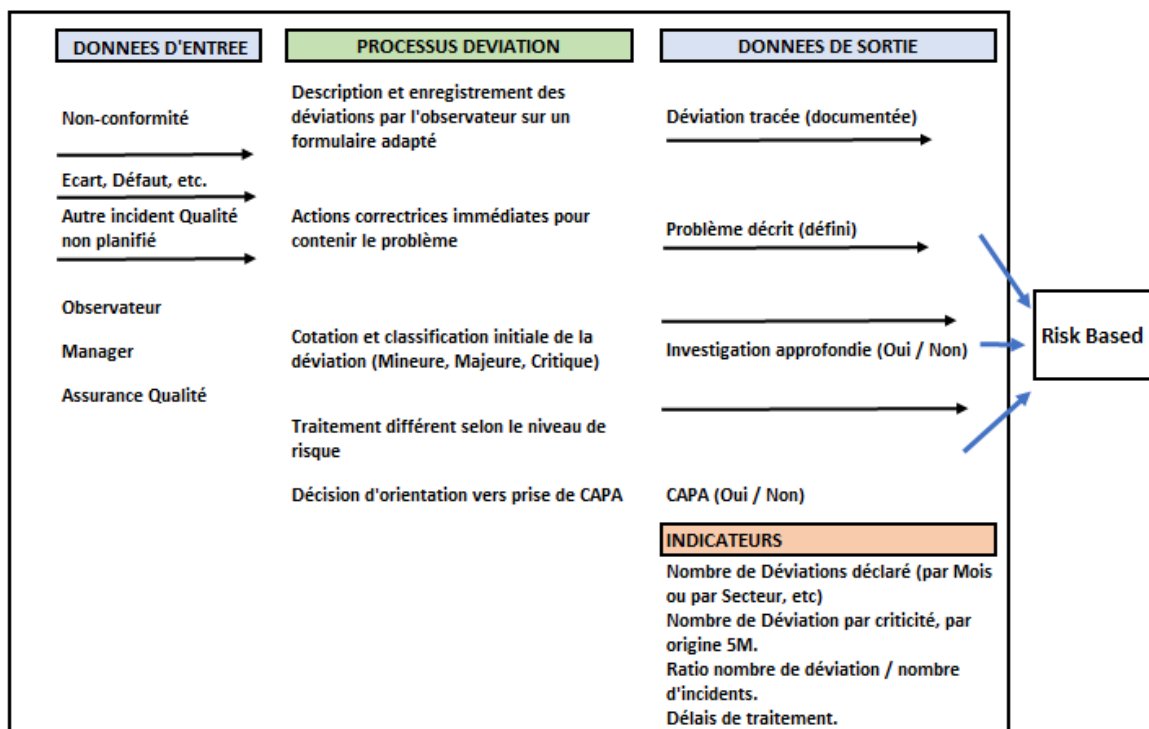


Figure 8: IPO sous-processus initiation de la déviation

2.2 Sous-processus Investigation, méthodologie et les outils qualité associés

L'investigation est une enquête suivie pour délimiter la déviation relevée et déterminer les causes racines ou les causes les plus probables à l'origine de cette déviation.

En premier lieu, pour clairement identifier le problème, il convient de recueillir les faits qui permettent de décrire clairement la situation.

Ensuite, vient la recherche des causes potentielles qui ont contribué à créer cette déviation.

Puis, vient l'étape qui permet d'éliminer certaines causes potentielles pour lesquelles il y a la preuve que celles-ci ne peuvent pas être retenues : vérification des documents de traçabilité, réalisation des tests (contrôles d'équipements, contrôles sur le produit, des challenges tests) et/ou les interviews de personnes. Seules les causes probables sont retenues et sont alors approfondies pour trouver la cause racine. La cause racine ou la Root Cause est la cause la plus profonde à l'origine d'une déviation dont la correction permet de prévenir la réapparition du problème.

Il n'est pas toujours évident de trouver la cause racine d'une déviation. Dans ce cas-là, la ou les causes les plus probables doivent être identifiées.

Une fois les causes racines ou les causes les plus probables identifiées, des actions correctives et/ou préventives (CAPAs) sont à mettre en place afin d'éliminer ces causes et éviter qu'elles ne se reproduisent dans le temps.

Enfin, concernant l'évaluation de l'impact et la catégorisation finale de la déviation, il est nécessaire de déterminer le périmètre de la déviation c'est-à-dire sa conséquence sur le produit et/ou le système impacté, sa récurrence, les risques pour le patient, les conséquences réglementaires et les effets sur l'organisation du service.

L'importance des problèmes rencontrés sont variables. Certains ont des causes et des solutions évidentes tandis que d'autres sont complexes et exigent de suivre une méthodologie de résolution de problèmes ainsi qu'une utilisation des outils d'aide à l'investigation.

Comme les problématiques sont variées, les méthodologies d'investigation ne sont pas uniques. Néanmoins, parmi les méthodes qui ont démontré leur efficacité dans la résolution des problèmes et qui semblent les plus adaptées au processus déviation/CAPAs, nous pouvons citer la méthodologie du **DMAIC** (**D**efine, **M**esure, **A**nalyze and **C**ontrol).

La **DMAIC** est liée à la méthode Six Sigma, créée et déposée par l'entreprise Motorola en 1980. Il s'agit d'une méthode d'investigation expérimentale, analytique et scientifique. C'est une méthode de résolution de problème en cinq étapes :

Définir : consiste à déterminer les contours du problème pour limiter la dispersion.

Mesurer : consiste à collecter les informations, les faits et mieux identifier les zones critiques.

Analyser : il s'agit de distinguer l'essentiel du secondaire parmi l'ensemble des informations rassemblées afin de concentrer les efforts sur les causes réellement probables du problème et les facteurs influents.

Améliorer (Innover) : il s'agit d'instaurer des solutions pour éliminer la(les) cause(s) plus probable(s) et revenir dans les limites définies.

Maitriser (Mesurer) : consiste à mesurer l'efficacité des solutions mises en place. (14)

Le sous-processus investigation pour la recherche des causes racines **Root Cause Analysis RCA** (Définir, Mesurer, Analyser) et le sous-processus **CAPAs** (Innover et Contrôler) peuvent s'intégrer dans une démarche **DMAIC**, telle que présentée dans la **Figure 9**.

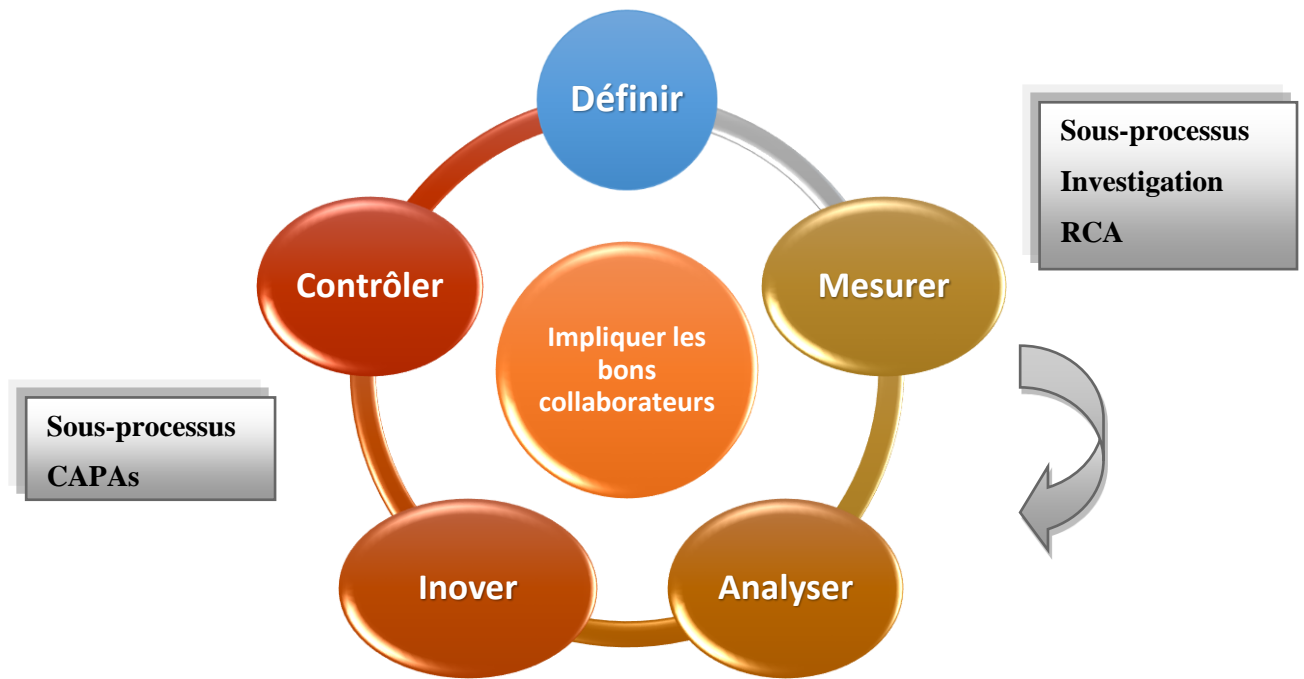


Figure 9: Démarche DMAIC dans l’investigation des déviations et la mise en place des CAPAs

A chaque étape, un certain nombre d’outils sont utilisés afin de mettre en lumière les causes d’une déviation ainsi que les solutions pour éliminer ces causes. Ces outils seront présentés dans la suite de ce chapitre en fonction de chaque étape.

2.2.1 La recherche des causes (RCA)

2.2.1.1 Définir le problème

Cette première étape dans la démarche **DMAIC** du **RCA** consiste à décrire (**Définir**) clairement le problème rencontré. Elle permet rapidement de définir le périmètre de l’impact (autres lots, produits, équipements ou systèmes potentiellement impactés) et fournit une base solide structurant la suite de l’investigation. En cas de déviation détectée pendant la production, cette étape consiste à reprendre le formulaire de déclaration de la déviation et à compléter, si nécessaire, les informations s’y trouvant. Elle doit aussi permettre de constituer l’équipe ou le groupe d’investigation.

L’outil qualité type utilisé pour cette première étape est le QOOQCCP.

➤ QOOQCCP

Cet outil reprend les initiales de Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, et Pourquoi. La réponse à ces questions fondamentales doit être claire et sans aucune ambiguïté. L'ensemble des informations pourront être recueillies avec le personnel de terrain.

Le QQQQCCP, permet ainsi de cerner le problème, d'en identifier ses aspects essentiels et de recueillir des données caractérisant une situation atypique. (15)

Définir :	
QQQQCCP	
Énoncé succinct du problème	
Qui ?	Qui a constaté le problème ? Qui fait Quoi ? Qui est concerné ? Fournisseur, Ligne, Client, Equipe ?
Quoi ?	De Quoi s'agit-il ? C'est Quoi la déviation ? Quel produit, Service ?
Où ?	Où cela s'est-il produit (localisation géographique, étape de procédé, temps de traversée, équipement, poste de travail) ?
Quand ?	Quand le problème a-t-il été détecté ? Depuis Quand existe-t-il (Durée) ?
Comment ?	Comment a-t-il été détecté (Moyen, Matériel) ? Comment cela se manifeste-t-il ? Dans quelle condition ?
Combien ?	Nombre des défauts trouvés ? Le périmètre de l'impact observé ou l'étendue ? Autres lots, produits, équipements impactés par la déviation ?
Pourquoi ?	Pourquoi cela se passe-t-il de cette façon ?

Figure 10: Modèle d'un QQQQCCP

Toutefois, il conviendra de répondre avec précaution à la question « Pourquoi » pour ne pas commencer à rechercher les causes. La question « Pourquoi » à cette étape permet d'avancer une hypothèse sans que ce soit une affirmation.

Cette première étape permet de décrire précisément le problème.

2.2.1.2 La collecte des données

C'est l'étape (**Mesure**) de la démarche **DMAIC**. Il s'agit d'une part, de collecter les données de façon séparée afin d'identifier ce qui devrait normalement se passer sur le processus et d'autre part, collecter les données sur ce qui s'est réellement passé avant la détection de l'anomalie.

Cette étape doit permettre à la fin de la collecte, de décrire précisément ce qui est survenu sur le processus.

Différents outils peuvent être utilisés, lors de cette étape, séparément ou de façon concomitante :

- Le Process Flow
- Le Gemba
- Les interviews (Questionnaire terrain)
- Le Time Line

➤ **Le Process Flow**

Aussi nommé cartographie des procédés, logigramme ou diagramme de flux, l'objectif de cet outil est de représenter le procédé de façon simple et claire. Il permet ainsi de visualiser l'enchaînement des étapes d'un processus.

Chaque étape est représentée par un symbole **Figure 11.** (16)

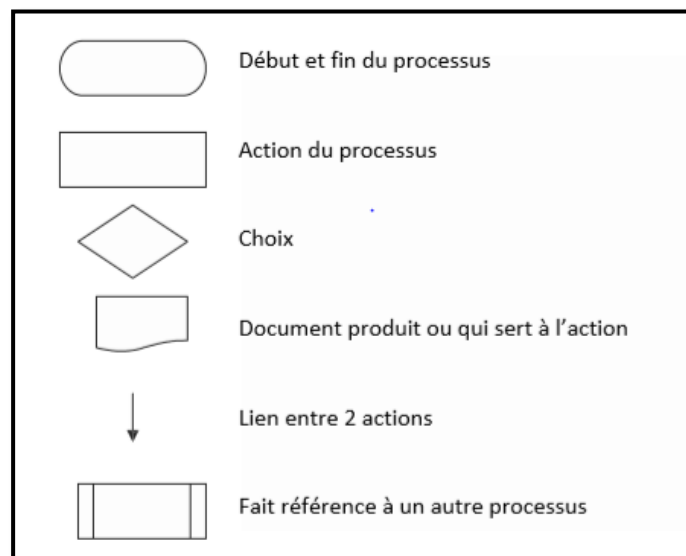


Figure 11: Les étapes d'un processus (16)

Pour pouvoir l'utiliser, il faut :

- Déterminer le périmètre à étudier (début et fin du périmètre),
- Déterminer toutes les étapes réelles en observant sur le terrain et non les étapes théoriques ou optimisées.
- Classer les étapes dans l'ordre chronologique,
- Dessiner les Process Flow à l'aide de symboles appropriés,
- Tester le Process Flow pour vérifier s'il est complet.

Ce découpage du procédé en étapes facilite la vision globale du procédé et permet d'identifier l'étape où s'est produit l'incident.

Deux Process Flow peuvent alors être rédigés :

- Qu'aurait-il dû se passer ?
- Que s'est-il passé ?

Ils pourront être comparés dans l'analyse des écarts.

➤ Gemba

Gemba est un terme japonais qui signifie « le lieu réel ». Les détectives japonais appellent le Gemba « scène de crime ». En affaires, le Gemba se réfère à l'endroit où la valeur est créée.

Dans la gestion de la qualité, Gemba signifie que si un problème survient, les investigateurs doivent aller physiquement sur le terrain pour comprendre pleinement l'impact du problème, et collecter des données provenant de toutes sources.

Il permet de constater la réalité, de comprendre le processus, ses différentes étapes et interactions.

Le Gemba est généralement couplé à l'interview des opérateurs.

C'est essentiellement cette étape (Gemba + Interview) qui doit conduire à répondre à la question « Que s'est-il passé ? ».

Cet outil puissant permet à la fois la gestion d'un processus normal et la gestion d'une anomalie.

➤ Time Line

Le Time Line ou historique des événements est un outil visuel.

Sur une même page, on y retrouve l'ensemble des éléments contributifs à la survenue du problème. Ces éléments sont placés chronologiquement sur une ligne de temps.

Ce Time Line est incrémenté au fur et à mesure des interviews et des Gembas qui sont réalisés. (15)

Une notion essentielle ressort dans les données de sortie de l'étape de la collecte : l'évaluation de l'impact et l'étendue de la déviation.

En effet, la collecte des données va montrer :

- Depuis quand cette anomalie est en cours ?
- Quels lots, équipements, produits sont impactés ?

2.2.1.3 L'analyse des écarts

L'analyse d'écart ou le « Gap analysis » consiste à identifier et enregistrer tout point ou écart existant.

Cette étape est réalisée en comparant les données de sortie de « Qu'aurait-il dû se passer si le procédé est respecté ? » et « Que s'est-il réellement passé ? ». Dans le cas où des Process Flow auraient été réalisés, la mise en parallèle permet de mettre en lumière les écarts.

Un outil peut être utilisé dans l'analyse des écarts : « Is / Is Not » ou « Est / N'est pas ». Se présentant sous forme de tableau simple, il permet d'identifier les données qui sont clairement en rapport ou sans rapport avec l'incident découvert.

A la fin de cette étape, l'équipe d'investigation doit être alignée pour considérer que tous les points d'écarts ont été identifiés. Si nécessaire, la description de la déviation initiale peut être redéfinie.

2.2.1.4 Identification des causes (recherche des causes probables)

C'est l'étape (**Analyze**) de la démarche **DMAIC**.

Cette étape consiste à reprendre l'ensemble des écarts identifiés lors de l'étape précédente (analyse des écarts entre « Qu'aurait-il dû se passer ? » et « Que s'est-il réellement passé ? ») et à les évaluer comme causes potentielles du problème. Pour cela, d'autres outils qualité sont utilisables, les plus connus sont :

- Le Brainstorming,
- Le diagramme d'Ishikawa.

➤ **Brainstorming**

Aussi nommé « remue-méninges », c'est une technique qui consiste à réunir un groupe de collaborateurs (une équipe pluridisciplinaire) afin qu'ils produisent collectivement un maximum d'idées nouvelles sur un thème donné en un minimum de temps. Cette technique permet de faciliter la recherche des causes et/ou des solutions d'un problème donné.

Il est utilisé pour obtenir le meilleur d'un groupe, chacun contribuant par l'apport d'idées différentes en fonction de ses connaissances (techniques, réglementaires) et de ses expériences.

Les deux principes de base du brainstorming sont la suspension du jugement et la recherche la plus étendue possible.

Ces deux principes se traduisent par trois règles :

- Ne pas critiquer
- Rebondir sur les idées exprimées
- Chercher à obtenir le plus grand nombre d'idées possibles sans imposer ses idées.

Les suggestions absurdes sont alors admises durant la phase de production et de stimulations mutuelles. En effet, les participants ayant une certaine réserve peuvent alors être incités à s'exprimer par la dynamique de la formule et les interventions de l'animateur. C'est pour cela que l'absence de critique doit être respectée. La suggestion d'idées sans aucun fondement réaliste, et le rythme sont des éléments vitaux pour la réussite du processus. (15)

Le brainstorming s'articule en 3 étapes :

1) L'organisation

En premier lieu, il faut constituer un groupe composé d'un animateur et de participants. Pour une plus grande réussite de ce processus, il est conseillé de ne pas dépasser une dizaine de participants. L'animateur doit alors redéfinir et présenter précisément le sujet de la déviation.

2) La réalisation

Cette étape correspond à la collecte des idées. Elle doit permettre d'étendre les thèmes abordés, et de rebondir sur les idées exprimées par les autres membres de l'équipe sans toutefois être amené à critiquer les idées des autres. Cette réalisation peut se dérouler de deux manières selon la décision de l'animateur : soit il s'agit d'un échange verbal où l'animateur écrit sur le tableau ou sur un post-it pour faciliter l'étape 3, soit chaque participant écrit ses idées en quelques minutes sur un post-it en un minimum de mots et en mettant un post-it par idée.

Ces post-it sont ensuite présentés à l'ensemble du groupe pour l'analyse.

3) L'exploitation

Dans cette dernière étape, l'animateur avec l'aide de l'ensemble du groupe, doit reformuler, classer, et hiérarchiser les idées émises au cours de la séance sous forme synthétique. L'exploitation des idées peut se faire par thèmes émergents de la discussion ou par thèmes prédéterminés.

Le rôle de l'animateur est primordial ; en dirigeant les participants, il permet l'atteinte de l'objectif en garantissant le respect des règles.

➤ Diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa est un outil créé et diffusé par Ishikawa, un ingénieur et qualitatif japonais. Appelé aussi le diagramme en arrêtes de poisson ou diagramme cause-effet, c'est un outil graphique qui permet d'organiser toutes les causes possibles en vue d'identifier une ou des causes racines. Il permet alors d'identifier l'ensemble des causes possibles d'une déviation et d'écarter certaines causes en se basant sur des données factuelles. (15)

Ce diagramme se structure habituellement autour des 5M :

- **Matières** : l'ensemble des matériaux et matières entrant dans l'élaboration d'un produit,
- **Matériel** : l'ensemble des équipements permettant la réalisation d'un process (machine, matériel informatique, logiciels, outils de mesure),
- **Méthodes** : l'ensemble des modes opératoires et des procédures pour la réalisation d'un processus,

- **Milieu** : l'environnement dans lequel s'articule le processus,
- **Main d'œuvre** : l'ensemble des interventions humaines.

A partir d'un diagramme vierge sur lequel « l'effet », dans notre cas la déviation, est écrit, deux méthodes sont applicables :

- soit prendre les arrêtes du diagramme une par une en listant toutes les causes possibles identifiées ;
- soit à partir du Brainstorming réalisé, placer les idées sur le diagramme (c'est l'étape d'exploitation du Brainstorming). Chaque réponse est ajoutée au diagramme selon le domaine concerné (arrêtes de poisson). Pour chaque domaine, on peut identifier les sous-domaines correspondants au niveau de détail :
 - Ligne centrale : l'effet
 - Arrêtes : les causes principales
 - Extensions : les détails sur la cause

Une fois que l'ensemble des causes est identifié à l'aide du Brainstorming et/ou du diagramme Ishikawa, chaque écart (ou autre cause possible) doit être évalué vis-à-vis de son impact sur la déviation.

Dans le cas où une cause est éliminée, elle doit être justifiée et documentée.

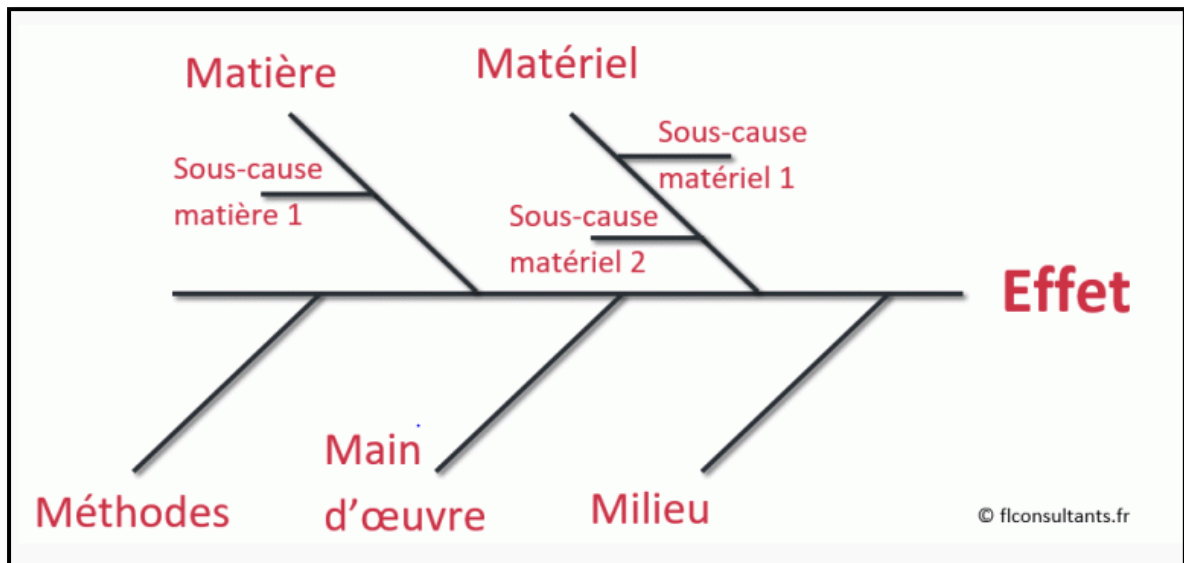


Figure 12: Diagramme Ishikawa (5M)

2.2.1.5 La recherche de la cause racine

Chaque cause potentielle ou probable retenue doit être revue avec l'aide d'un outil approprié, le « 5 Pourquoi » pour définir les causes racines.

La cause racine est la cause la plus profonde qui est à l'origine d'une déviation. En s'attaquant à la cause racine, on touche la source du problème.

Le « 5 Pourquoi » est un outil type qui consiste en la répétition de la même question « pourquoi ? » et qui permet de dégager les causes racines d'un problème.

A partir du diagramme complété d'Ishikawa ou d'autres outils, se pose la question « pourquoi cette cause s'est-elle produite ? » pour chaque cause possible retenue et chaque cause notée. Bien souvent un problème donné provient de plusieurs causes.

La méthode des « 5 pourquoi » repose donc sur un questionnement systématique : il faut énoncer le problème en répondant à la première question commençant par Pourquoi, par exemple « Pourquoi ce phénomène est-il apparu ? », la réponse à ce premier « Pourquoi » est une cause symptomatique. Elle devient le nouveau problème à résoudre.

A partir de cette première réponse, il s'agit de reformuler une nouvelle question commençant par « Pourquoi », afin de trouver le pourquoi du pourquoi.

A travers chacune des réponses obtenues, nous remontons graduellement les causes symptomatiques pour mettre en évidence les causes fondamentales du phénomène observé. En général, avant le 5^{ème} « Pourquoi », les causes racines du problème sont élucidées.

Le « 5 Pourquoi » peut alors être représenté sous forme d'un tableau ou sous forme d'un diagramme.

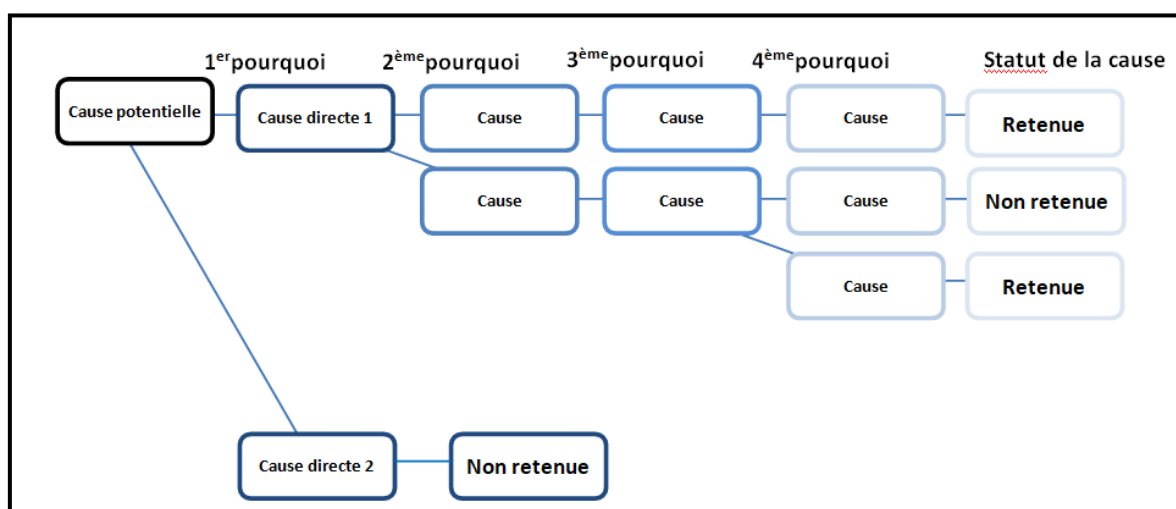


Figure 13: Diagramme des 5 Pourquoi

Si cela est possible, toute cause identifiée (cause retenue) doit ensuite être vérifiée par un test.

De même, toute élimination de cause potentielle doit être documentée et justifiée.

Une rétrospective d'un « 5 Pourquoi » permet de s'assurer que l'analyse est complète. Il faut reprendre l'analyse dans le sens inverse et pour chaque niveau de causes, raisonner en termes de négatifs, c'est-à-dire en se posant la question « si ce facteur n'était pas intervenu, quels autres facteurs auraient pu intervenir ? ». Cela va permettre de vérifier que toutes les causes ont bien été énumérées et éventuellement de compléter l'analyse.

Si seules des causes probables ou potentielles sont identifiées et qu'aucune cause racine n'a pu être trouvée, le risque d'une récurrence de la déviation doit être évalué et documenté. Si cela s'avère nécessaire, des contrôles de routine renforcés (In-Process-Control) peuvent être mis en place afin de pallier à l'absence d'une cause racine et permettre donc une action efficace.

L'ensemble des données recueillies lors de l'investigation doit être compilé dans un document. Des documents type peuvent être utilisés pour simplifier la rédaction du rapport. Un modèle d'une trame d'aide à l'investigation est présenté en **Annexe 3**.

2.2.2 Analyse d'impact de la déviation

Correspond à la recherche de l'impact réel de la déviation sur la qualité du produit, la sécurité du patient ou l'état validé ou qualifié des équipements.

Le risque doit être identifié en prenant en compte les actions correctrices ou curatives (les actions immédiates) mises en place pour maîtriser la déviation (un tri, un nettoyage, un retraitement, une intervention maintenance sur un équipement, etc.).

L'analyse d'impact correspond à :

- ✓ Une identification des risques : quel est le risque réel de cette déviation sur la qualité du produit ?
- ✓ Des mesures mises en place pour la maîtrise du risque : quelles sont les actions correctrices ou curatives immédiates mises en place pour atténuer ou supprimer le risque ?
- ✓ Evaluation du contrôle du risque : les actions correctrices immédiates mises en place sont-elles suffisantes pour maîtriser le risque ?

A cette étape, des documents qualité peuvent être pris comme référence afin de mesurer l'impact, à savoir : les PQR (Product Quality Review ou la revue annuelle du produit), l'historique et la connaissance du produit, les analyses de risque, les rapports de validation, les études de stabilité, les certificats d'analyse des matières et/ou des produits, les fiches techniques d'une matière, d'un article de conditionnement ou d'un équipement, etc...

2.2.3 Evaluation finale de la déviation

La classification ou la cotation finale de la déviation prend en compte les actions correctrices immédiates mises en place pour maîtriser le problème, l'étendue de la déviation, l'analyse d'impact ainsi que les éventuelles CAPAs à programmer.

La déviation peut être évaluée comme mineure, majeure ou critique.

L'évaluation finale doit statuer sur le devenir du (des) lot(s) (lot libéré ou refusé) et/ou le statut de l'équipement (qualifié, restriction d'utilisation, ou quarantaine).

A la suite de l'évaluation finale, la déviation peut être approuvée et clôturée par l'AQ.

La **Figure 14**, illustre l'IPO sous-processus investigation avec ses étapes.

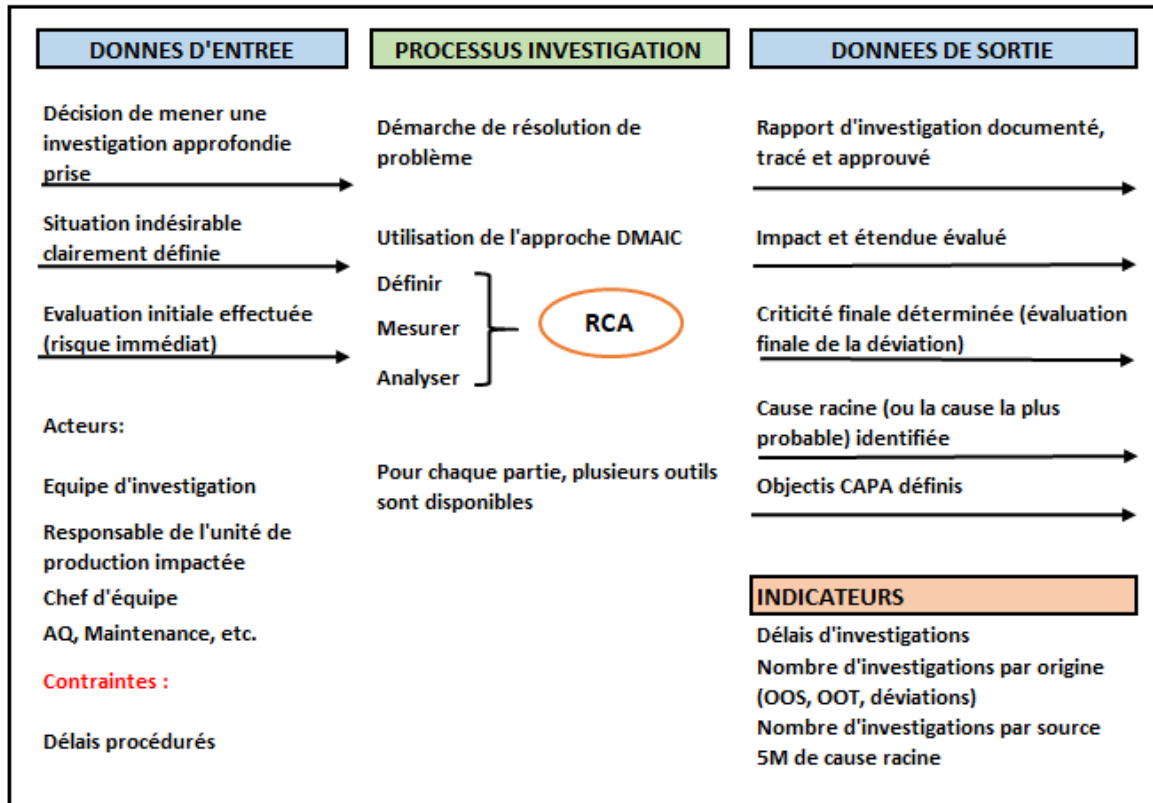


Figure 14: IPO sous processus Investigation

2.3 Sous-processus CAPAs et les outils qualité associés

Un système de CAPAs, issu des investigations sur les écarts qualité et les non-conformités, doit être en place. Des actions correctives et/ou préventives appropriées doivent être identifiées et appliquées systématiquement. Leur efficacité doit être surveillée et évaluée (revue d'efficacité), conformément aux principes de gestion du risque qualité. (9)

La gestion des CAPAs est un processus faisant partie du système de gestion des non-conformités. Ainsi, il est interfacé avec de nombreux autres processus intervenant pour la détection et la formalisation des non-conformités.

Ces interfaces constituent l'Input du processus CAPAs, qui ne saurait exister en tant que processus indépendant. Les inputs à l'origine de déclenchement du processus CAPAs peuvent être :

- Déviation, réclamation, une non-conformité ;
- Audits, auto-inspections, ou les écarts suite aux inspections réglementaires ;
- Analyse de tendance suite à une analyse de performance de procédé, revue annuelle produit (PQR), ou autre raison d'amélioration contenue.

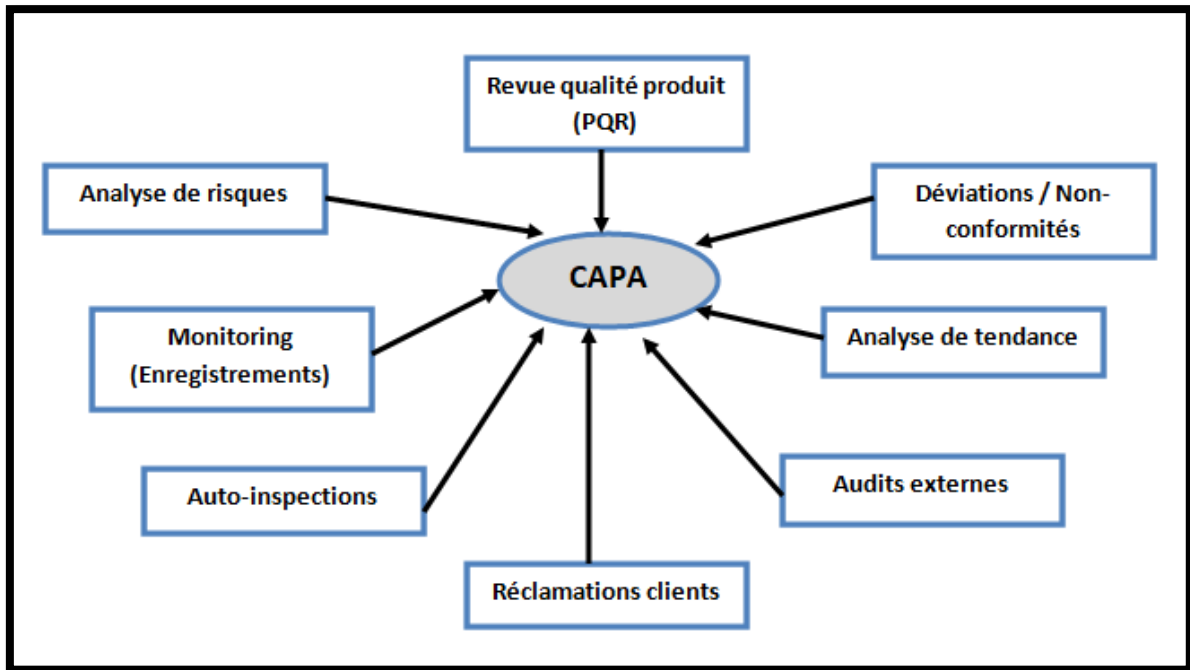


Figure 15 : Les inputs du processus CAPAs

La maîtrise et le suivi des problèmes assurés par le processus déviation est certes utile puisqu'il permet d'éviter un impact sur le patient et sur le produit, mais le plus grand challenge réside dans le choix des bonnes solutions et la mise en place des bons plans d'action efficaces et pérennes.

Il existe différents niveaux d'action pour les CAPAs :

- **Une correction (action correctrice) :** c'est une action de sécurisation, une action immédiate qui empêche la propagation des effets du problème et maîtrise le risque sur le produit ;
- **Une action corrective :** action prise pour éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou une situation indésirable pour prévenir sa récurrence ;
- **Une action préventive :** action prise pour éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou une situation potentiellement indésirable pour prévenir son occurrence.

Le processus de gestion des déviations est le processus le plus intégré à la gestion des CAPAs. En effet, l'investigation des causes et la définition des solutions potentielles sont effectuées au sein même de la gestion des déviations.

3 étapes sont nécessaires pour la réalisation d'une CAPA issue d'un RCA. Ces étapes qui seront décrites par la suite, montrent la nécessité d'une coordination des différents acteurs.

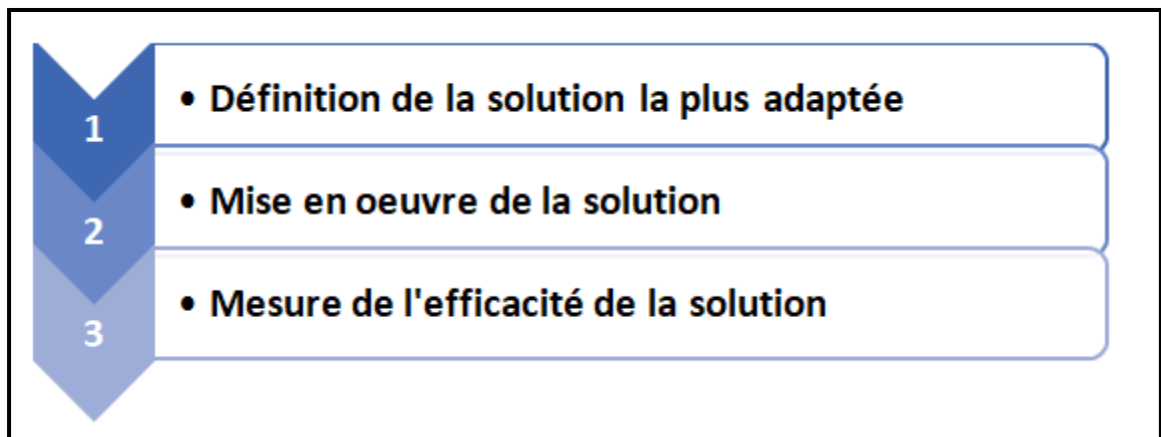


Figure 16: Les étapes du sous-processus CAPAs

Une CAPA correspond aux étapes (**Innover**) pour la définition et l'implémentation des solutions et (**Contrôler**) pour la partie mesure de l'efficacité, de la démarche **DMAIC**.

Comme vu précédemment, une déviation peut être due à plusieurs causes. La CAPA doit permettre d'agir sur l'ensemble de ces causes.

2.3.1 Définition de la solution la plus adaptée

Pour chaque cause identifiée, plusieurs solutions potentielles peuvent être développées. Le choix de la solution va directement jouer sur la suppression de la cause racine et donc mener à l'élimination de la réapparition de la déviation. Afin de définir la solution la plus adaptée, deux façons peuvent être employées :

- Le vote simple ou pondéré
- La matrice de compatibilité

➤ Le vote simple ou pondéré

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

Il existe 2 formes de votes :

Le vote simple : une voix par participant, chaque membre de l'équipe émet une voix, cette méthode est généralement suffisante (15).

Tableau 3: Modèle de matrice de vote simple pour le choix d'une action

	Participant 1	Participant 2	Participant 3	Participant 4	Participant 5	Total
Solution 1	x	x			x	3
Solution 2				x		1
Solution 3			x			1

Le vote pondéré : chacun vote individuellement en attribuant 3 points pour l'élément le plus important, 2 points pour celui qui vient en 2^{ème} position et 1 point pour la 3^{ème} position.

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

Le compte des points est fait sous la forme d'une matrice à 2 entrées (solution / participants).

La solution retenue sera celle qui obtient le plus de points.

Tableau 4: Modèle de vote pondéré pour le choix d'une action

	Participant 1	Participant 2	Participant 3	Participant 4	Participant 5	Total
Solution 1	1	2	3	3	1	10
Solution 2	2	3	1	2	3	11
Solution 3	3	1	2	1	2	9

➤ **La matrice de compatibilité**

Si la décision d'instauration d'un CAPA est dépendante d'un certain nombre de critères (exemples : délai, coût, main d'œuvre...), la matrice de compatibilité devra être utilisée.

Cet outil est une aide à la prise de décision qui se base sur des critères de choix. Lorsqu'une des solutions proposées est compatible avec le plus grand nombre de critères, c'est cette solution qui sera choisie prioritairement. (15)

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

- La liste des solutions ou les actions à comparer
- La liste des critères de choix

Dans chaque case de la matrice de compatibilité **Tableau 5**, on reporte en fonction de l'évaluation :

- Le signe « + » en cas de compatibilité avec le critère
- Le signe « - » en cas d'incompatibilité avec le critère
- Le signe « ? » s'il y a impossibilité d'évaluation

Tableau 5: Modèle de matrice de compatibilité pour le choix des CAPAs

	Main d'œuvre (≤ 2 personnes)	Coût (< 3000€)	Délai (2 semaines)	Total
Solution 1	+	-	+	2
Solution 2	-	-	+	1
Solution 3	+	+	+	3

2.3.2 La mise en œuvre de la solution

La mise en œuvre de la solution consiste en un suivi régulier de la mise en place des différentes actions qui auront été sélectionnées lors de l'étape précédente.

Ce suivi permet de maîtriser l'avancement des actions et ainsi, de s'assurer de la mise en œuvre effective de la solution dans les délais préalablement établis.

2.3.3 La mesure d'efficacité

Cette étape correspond au (**Contrôler**) de la démarche **DMAIC**.

Une fois les actions CAPAs mises en œuvre, un suivi de leur efficacité est nécessaire afin de prouver leurs impact positif ou négatif vis-à-vis de la correction du problème.

Des PIR (*Post Implementation Review*) peuvent être demandées dès l'ouverture d'un CAPA afin de suivre leur efficacité. Il s'agit de choisir une ou plusieurs données liées au CAPA, de les suivre durant un temps donné et d'analyser les résultats. Un objectif chiffré doit être mis en place dès la définition du CAPA, cet objectif sera alors comparé aux résultats afin d'apprécier l'efficacité des actions réalisées.

Une PIR peut par exemple tracer la tendance avant et après la mise en place d'une action sur un temps donné.

L'objectif est bien de se focaliser sur les anomalies qui présentent une récurrence car si le défaut revient, la cause racine n'a pas été identifiée ou traitée correctement. L'efficacité des CAPAs est contrôlée via la diminution des déviations récurrentes et l'amélioration des indicateurs clé de performance.

Cette étape étant relativement longue, on peut décider que seules les CAPAs liées à des déviations critiques et/ou majeures par exemple bénéficieraient du déploiement complet du processus. En conséquence, pour les CAPAs des déviations mineures, la revue de l'efficacité pourra être effectuée lors d'un audit/auto inspection ou dans la revue annuelle du produit (PQR).

La **Figure 17** présente l'IPO du sous-processus CAPAs correspondant à l'étape (Innover) et (Contrôler) de la démarche **DMAIC**.

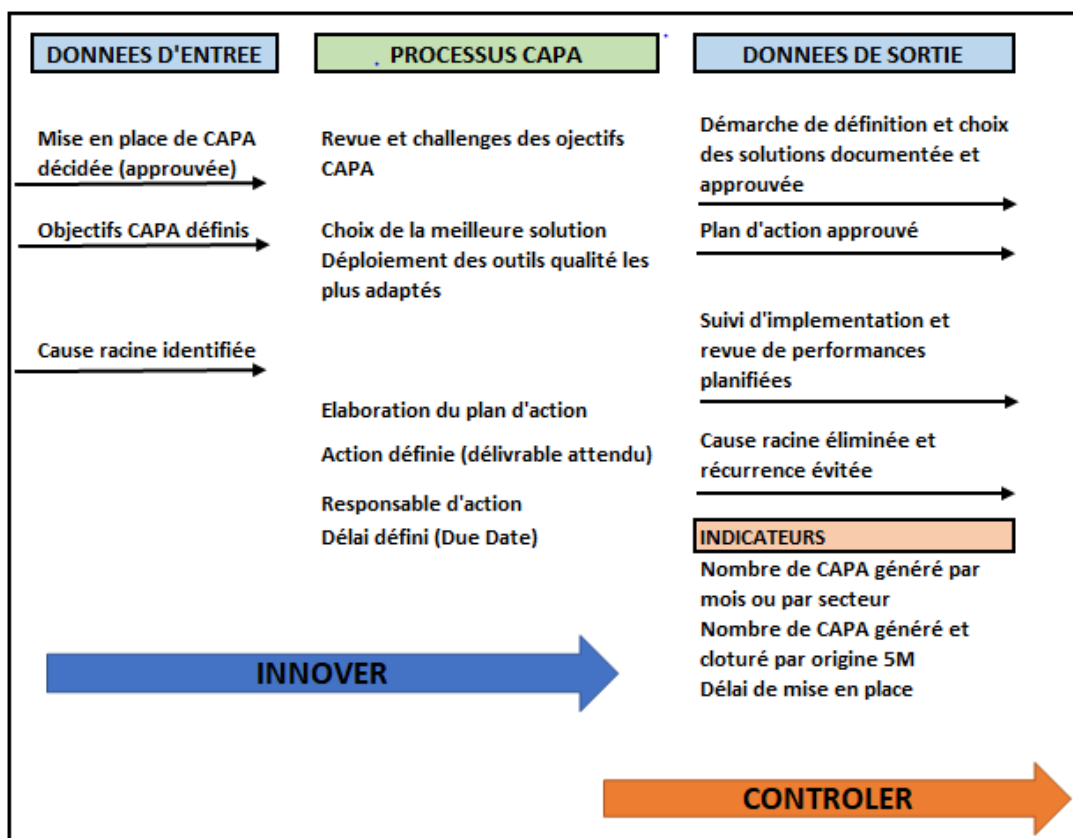


Figure 17: IPO sous-processus CAPAs

III. PARTIE III : LES DEVIATIONS ET LEUR IMPACT SUR L'AMELIORATION CONTINUE

1 L'amélioration continue

1.1 Définition

L'amélioration continue est un processus de mise en valeur du système de management de la qualité permettant d'améliorer les performances globales, de satisfaire aux exigences et d'être à l'écoute des clients. Cette démarche est constante, graduelle et implique tous les acteurs de l'entreprise.

Il est précisé dans une note à cette définition que : « *Le processus de définition des objectifs et de recherche d'opportunités d'amélioration est un processus permanent utilisant les constatations d'audit et les conclusions d'audit, l'analyse des données, les revues de direction ou d'autres moyens, et qui mène généralement à des actions correctives ou préventives* ». (2)

La définition de Bhuiyan et Bagehel (2005), traduite de l'anglais, est la suivante :

« L'amélioration continue est une culture d'amélioration durable visant l'élimination des déchets dans tous les systèmes et les processus d'une organisation. Elle implique quiconque travaillant ensemble pour apporter des améliorations sans nécessairement faire d'énormes investissements. ».

Cette définition mentionne que l'amélioration continue ne correspond pas nécessairement à des projets d'envergure ou de ruptures ni à des outils en particulier, mais plutôt à une amélioration des performances organisationnelles. Bhuiyan et Bagehel insistent également sur la nature continue de l'amélioration. (17)

L'Amélioration Continue est un processus planifié, organisé et systématique de changement continu, incrémental et à l'échelle de l'entreprise, des pratiques existantes dans le but d'améliorer les performances de l'entreprise.

1.2 Le contexte normatif

Si une organisation veut être compétitive vis-à-vis de sa concurrence, alors elle devra s'améliorer en permanence. La norme ISO 9001 pose les jalons de l'amélioration continue selon la partie « 10. Amélioration ». L'orientation principale de l'amélioration continue sera la satisfaction du client : « L'organisme doit déterminer et sélectionner les opportunités d'amélioration et entreprendre toutes les actions nécessaires pour satisfaire aux exigences du client et accroître la satisfaction du client ». (18).

L'amélioration continue telle que décrite au point 10 de la norme ISO 9001 (2015) repose sur trois axes :

- Le client : accroître la satisfaction par l'amélioration des produits et services tout en prenant en compte les besoins et attentes futurs.
- L'entreprise : amélioration de la performance et de l'efficacité du système de management de la qualité.
- Le produit ou service : gestion des non-conformités par leur correction et prévention (s'applique également à l'entreprise et ses processus).

Concernant plus spécifiquement le milieu pharmaceutique, la ligne directrice Q10 de l'ICH vise à accroître les exigences actuelles des BPFs, avec des éléments modernes des systèmes qualité. En effet l'ICH Q10 est fortement inspiré de la norme ISO 9001, mais s'applique spécifiquement à l'industrie pharmaceutique, et de ce fait certains points sont abordés plus précisément (transfert de technologie, sous-traitance). Le SMQ décrit dans l'ICH Q10 permet la fabrication d'un médicament de qualité et une amélioration continue au cours du cycle de vie du produit.

L'ICH Q10 est l'exemple d'un Système de Qualité Pharmaceutique, conçu pour l'ensemble du cycle de vie du produit. Son utilisation devrait favoriser l'innovation, l'amélioration continue, et renforcer la liaison entre le développement pharmaceutique et les activités de production. (19)

2 Le concept de l'amélioration continue selon la culture LEAN Manufacturing

2.1 La culture Lean Manufacturing

Le LEAN Manufacturing ou Lean Management est un concept d'industrialisation qui a vu le jour au Japon dans les années 90 avec la naissance du Système de Production de Toyota (TPS).

Le système LEAN est une méthode de management qui permet à l'entreprise d'être au plus près de la demande client et d'éliminer tous les **gaspillages**. Perçue comme une véritable révolution industrielle, la pratique du Lean permet de se concentrer sur la production de la valeur ajoutée. En améliorant sans cesse le processus de travail, elle donne les moyens de réduire les coûts en produisant ce qui est strictement nécessaire. (20)

Le principe du LEAN a été représenté par le Système de Production de Toyota (TPS) sous forme de maison **Figure 18**. En voici, ci-dessous la schématisation :

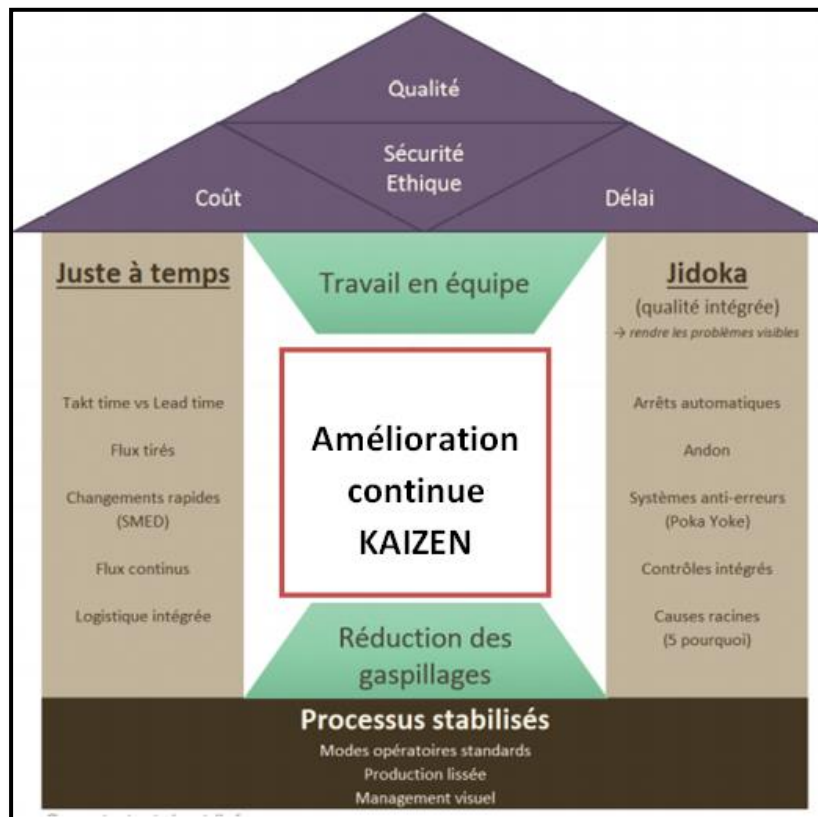


Figure 18: La maison TPS (20)

Les dirigeants de Toyota ont choisi la forme d'une maison car c'est une forme familière, qui véhicule une idée de stabilité. Le toit contient les principaux objectifs du TPS : qualité supérieure, réduction des coûts et des délais de livraison par l'élimination des gaspillages. Les fondations sur lesquelles la maison repose représentent des valeurs fortes de stabilité opérationnelle des processus et du personnel. Les deux piliers qui entourent le pilier de l'amélioration continue (ou Kaizen) sont les principes du Juste-à Temps et du Jidoka.

- **Juste-à-temps** : fabriquer ce qui est nécessaire, lorsque cela est nécessaire et en quantité voulue, le tout dans les délais les plus courts possibles. Appelée aussi « flux tendu », cette méthode consiste à réduire les gaspillages que constituent les stocks ainsi que le risque d'obsolescence.
- **Jidoka** : signifiant transfert de l'intelligence humaine à la machine (autonomation). C'est un ensemble de systèmes de détection des non-conformités qui permet d'arrêter la production, soit manuellement soit automatiquement, pour ne pas produire des pièces mauvaises.
- **Kaizen** : philosophie de l'amélioration continue, ou « progression pas à pas vers l'excellence » fondée sur la responsabilisation et l'autonomie de chaque membre de l'équipe et la lutte ininterrompue contre les gaspillages.

Le LEAN Manufacturing est un état d'esprit qui est adopté dans l'optique d'améliorer continuellement les processus au sein d'une entreprise et ainsi de viser l'excellence opérationnelle. Dans le LEAN, ce mode de pensée est appelé « KAIZEN » qui signifie littéralement « changement meilleur », et qui peut être traduit par « amélioration continue » en français.

La méthodologie Lean déploie parallèlement une conception managériale. L'état d'esprit et le comportement du personnel sont essentiels. Elle se base sur une utilisation des moyens disponibles sur place, et une réflexion structurée axée sur le bon sens. Le LEAN est une logique, une manière de faire et de penser (le Lean Thinking). (20)

2.2 L'amélioration continue selon la culture Lean : Eliminer les gaspillages

L'un des principes majeurs du LEAN, est basé sur l'analyse des gaspillages au sein d'une organisation, et donc sur la recherche de moyens pour les diminuer *via* l'utilisation de différents outils méthodologiques.

Par définition, les gaspillages sont des opérations qui n'apportent aucune valeur ajoutée à l'entreprise. Autrement dit, il s'agit de toutes les opérations qui consomment les ressources de l'entreprise (matières, personnel, matériels, etc.) mais qui n'ajoutent aucune valeur au produit, et donc ne génèrent aucun gain pour l'entreprise. Ces gaspillages appelés en japonais « *Mudas* » sont de 8 formes :

- 1) Gaspillage dû à l'attente inutile,
- 2) Gaspillage dû au transport inutile,
- 3) Gaspillage dû aux processus excessifs / sur-qualité,
- 4) Gaspillage dû aux pièces défectueuses,
- 5) Gaspillage dû à la surproduction,
- 6) Gaspillage dû aux mouvements inutiles,
- 7) Gaspillage dû au sur-stockage,
- 8) Gaspillage dû au non utilisation des connaissances, (21)

Le gaspillage est la principale source génératrice de coûts sans aucune valeur ajoutée à la qualité des produits, ce sont des coûts de non-qualité interne à l'entreprise (CNQI).

Le principal objectif de l'amélioration continue selon la vision Lean est de réfléchir aux différents outils visant à réduire les gaspillages générés à l'intérieur d'une organisation et donc réduire les coûts de non qualité afin d'améliorer la performance opérationnelle (une production, une qualité et un rendement plus juste) mais aussi économique de l'entreprise.

2.3 Le Lean manufacturing dans l'industrie pharmaceutique

Très présent dans d'autres industries, le système de Lean management semble avoir plus de mal à être adopté par l'industrie pharmaceutique qui dispose d'une culture historiquement forte et très spécifique à son métier : la santé.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication constituent une composante majeure pour assurer un niveau de sécurité absolu des patients et des prescripteurs. Elles énoncent un ensemble de garanties que doit apporter tout producteur pharmaceutique sur la totalité de sa chaîne de valeur.

Cependant, comme indiqué dans la **Figure 19** ci-après, les objectifs des BPFs ne sont pas très éloignés de ceux du Lean. D'une part, les BPFs se focalisent sur la qualité du produit, en donnant des instructions et des directives pour renforcer la sécurité des produits pour les patients et qui se traduisent par la mise en place des processus et de procédures.

D'autre part, la stratégie « Lean Management » vise l'excellence opérationnelle, par la réduction des temps de cycles de création de valeur en éliminant continuellement les gaspillages dans tous les processus de l'entreprise (optimisation des processus). (22), (23)

Traits	Environnement BPF	Environnement Lean
Objectifs stratégiques	Garantir l'efficacité du produit Eviter des problèmes pour le patient	Réduire les gaspillages Créer de la valeur
Organisation	Développement; fabrication; assurance qualité.	Value Stream
Priorités	Qualité surtout	Qualité équilibrée avec la productivité
Approche à l'amélioration	Régulée et prudente	Continue et permanente
Objectifs opérationnels	Utiliser un processus validé Eviter des déviations	Réduire les coûts Améliorer la qualité Réduire le temps de cycle Réduire les stocks Améliorer le service
Outils utilisés	Documentation Formations qualifiantes Propreté Validation et qualification Analyse réclamations Audits et inspections	Mapping de la Value Stream Amélioration par le Kaizen Empêcher les erreurs Viser les flux tirés Simplification Formation et Responsabilisation

Figure 19: Les objectifs des BPFs et les objectifs du Lean Manufacturing (22)

Enfin, les deux approches ne sont pas si incompatibles ! Les principes du Lean management sont très complémentaires des BPFs.

Bien appliquée, l'approche Lean doit permettre de rendre le système d'application des BPFs plus robuste par une simplification des processus opérationnels.

Par ses finalités, le Lean va renforcer l'assurance de satisfaire au plus haut degré les BPFs.

De la même façon, certains '**gaspillages**' identifiés et définis par le système Lean de Toyota il y a 40 ans semblent relativement incontournables. La **Figure 20** en liste des exemples dont il est difficile d'envisager l'élimination complète dans l'industrie pharmaceutique. (22)

Waste (gaspillage)	Exemples dans l'industrie pharmaceutique
Surproduction	Taille de lot de l'actif supérieur à la demande du client
Attentes	Produits en attente de résultats du laboratoire
Transportation	Transferts entre ateliers (ou usines) primaires et secondaires)
Stocks	Stocks d'actifs dus à la taille des campagnes et temps de changement de format
Mouvements inutiles	Recherches de documentation concernant le lot en cours de production.
Erreurs et défauts	Lots refusés, retraitements, reporting non qualité, réclamations
Traitements inutiles	Inadéquation tailles de l'équipement / taille de lot.

Figure 20: Les gaspillages dans la production pharmaceutique (22)

Il existe de nombreux processus en industrie pharmaceutique où le gaspillage des ressources et les pertes de temps sont fréquents.

Cette partie aura comme objectif d'analyser le processus de gestion des déviations selon la vision Lean Management et l'impact que peuvent avoir les déviations sur la démarche de l'amélioration continue : les déviations qualité, est-ce une contrainte ou plutôt une opportunité d'amélioration ?

3 L'impact des déviations qualité sur la démarche de l'amélioration continue

Le fondement du système de production Lean repose sur l'élimination des activités sans valeur ajoutée afin de réduire les coûts de non qualité et améliorer les performances de l'entreprise.

La performance industrielle d'une entreprise est la réconciliation entre la qualité et la productivité. Le grand défi d'une entreprise est de produire un produit ou un service de la qualité requise avec moins de coûts et dans les délais attendus.

Le but est donc d'avoir une production efficace, sans gâchis, au plus juste, sans interruptions non programmées, sans actions inutiles et permettant d'avoir un produit dans les standards de qualité préétablis.

Mais au sein d'une unité de production pharmaceutique, les déviations impactant les processus de fabrication peuvent avoir des conséquences très importantes, à l'origine de non qualité ou de non-conformité impactant directement ou indirectement la sécurité des patients. Cette non-qualité a un coût et qui peut être considérable pour l'entreprise dans la recherche continue d'une amélioration de ses performances industrielles.

Néanmoins, si le processus de gestion des déviations est correctement piloté et maîtrisé, il peut mettre en lumière les zones de défaillance et être un support à l'amélioration continue.

3.1 Les déviations, une contrainte à l'amélioration continue

Les déviations sur un site de production pharmaceutique sont souvent perçues comme des événements indésirables qui peuvent impacter directement ou indirectement la qualité des produits.

Par définition, une déviation qualité est le résultat d'une ou de plusieurs défaillances au niveau des procédés ou des processus internes de l'entreprise, et qui peut être une source de non-conformité ou de non qualité.

Comme préalablement abordé dans le paragraphe 3.6 de la partie I, toute non-qualité a un coût.

Dans le cas des déviations, ce coût peut correspondre au coût de non qualité interne à l'entreprise (CNQI), pouvant être assez conséquent selon la criticité ainsi que l'étendue de la non-qualité générée.

Les déviations qualité sont aussi une source de gaspillages. Comme évoqué dans la partie II, le processus de gestion des déviations et leur CAPAs associés est un processus très chronophage qui consiste à définir un problème, à collecter les données en lien avec la survenue de ce problème, à analyser les causes racines, et à implémenter des solutions. Ce processus peut mobiliser des ressources humaines et matérielles, générer des attentes dans

la chaîne de production et rallonger les délais de libération et d'expédition des produits (augmenter les lead time).

Donc les déviations qualité peuvent être considérées comme un véritable frein à l'amélioration continue, en :

- Augmentant les coûts de qualité,
- Prolongeant les délais de mise à disposition des produits,
- Mobilisant les ressources,
- Pénalisant la chaîne de production.

Pour chaque point ci-dessus, des exemples seront donnés dans les paragraphes suivants.

3.1.1 Déviations et coût de qualité

La non-qualité est la somme des coûts de la non-conformité.

La non-qualité est une notion récente souvent définie par un ensemble d'évènements qui conduit à générer une déviation ou un écart à un processus inscrit dans la démarche qualité. Le coût associé à cette non-qualité est le coût pour résoudre cette déviation.

Le coût de la non-qualité est un surcoût inutile aux coûts de la qualité et représente un réel frein à la croissance de l'entreprise. Cette non-qualité engendre des pertes de temps et est avide en ressources (réurrences de déviations, perte de contrats et perte de marchés, frais supplémentaires pour la correction de la qualité du produit, pénalités de retard, etc.). (11)

La non-qualité issue d'une déviation pénalise la fluidité des opérations, donc la productivité et la compétitivité de l'entreprise. Son impact peut être matériel ou immatériel.

Une déviation qualité peut amener à la destruction d'un lot ou une série de lots si, par exemple, la non-conformité est détectée lors du contrôle qualité sur le produit fini ou pendant une étape de fabrication sans aucune possibilité de correction pour rattraper la qualité du produit : par exemple un OOS (résultat analytique hors normes) sur un lot ou plusieurs lots de produits finis, une contamination (microbienne ou autre) d'un lot ou plusieurs lots.

Une déviation qualité peut aussi amener à des opérations de tris, de reconditionnement ou de retraitements des produits mais ces manipulations sont source de coûts supplémentaires.

L'aspect matériel du coût de la non-qualité est représenté par les corrections et les tris à réaliser lorsqu'une déviation est relevée, les remplacements à assurer ou encore les rebuts.

L'impact immatériel de la non-conformité aux objectifs de qualité a trait à la perception qu'a le client de l'entreprise et du produit qu'elle lui propose. En d'autres termes, c'est l'image de l'entreprise qui est écornée quand l'utilisateur est en possession d'un produit à la qualité insuffisante ou suite à des délais plus longs. Lorsque la satisfaction client n'est pas assurée, cela se ressent forcément par la suite sur les ventes. (11)

L'impact de la non-qualité sur l'image de l'entreprise est d'autant plus important dans l'industrie pharmaceutique en vue de la multitude de ses clients.

Comme préalablement abordé dans la Partie I, ses clients peuvent être internes à l'entreprise ; tous les services de l'entreprise sont clients et fournisseurs l'un de l'autre. La survenue d'une déviation sur la chaîne de production peut fortement perturber le flux du produit entre les différents services de l'entreprise, ce qui a un impact sur les plannings de production et de contrôles des produits ainsi que leur mise à disposition.

Une entreprise pharmaceutique a aussi des clients externes, son principal client étant le patient, mais ce dernier n'est pas suffisamment compétent pour évaluer par lui-même la qualité, l'efficacité et l'innocuité de ce qu'il consomme et s'en remet donc aux organismes de régulation qui vont approuver ou non la production et la commercialisation des médicaments.

Réussir les inspections par les autorités de santé est un défi majeur pour les entreprises pharmaceutiques. Cet agrément peut être mesurable par le degré de maîtrise du risque qualité par les entreprises et leur capacité à empêcher tout produit non conforme d'être mis sur le marché.

Le rappel de lots est un des événements qui peuvent nuire à l'image d'une entreprise pharmaceutique vis-à-vis des autorités de santé. Ce dernier peut être dû à une non-qualité liée à une déviation. Par exemple, une non-conformité détectée pendant les études de stabilité d'un produit (OOS au niveau du dosage ou des impuretés suite à une dégradation du produit), ou une déviation détectée pendant la production d'un lot de produit impactant la qualité d'autres lots ou produits déjà sur le marché.

Les problèmes majeurs de qualité sont encore fort présents, en témoignent plusieurs rappels de lots inscrits chaque année sur le site de l'ANSM et la FDA pour la section médicament.

Autant le coût d'un rappel de lots est important, autant il est préjudiciable de voir le nom d'une entreprise publiée en tête d'une Warning Letter ou d'une lettre d'injonction. Mettre en conformité et démontrer sa capacité à être performant devient un enjeu stratégique pour de nombreuses entreprises qui doivent également faire face à une concurrence rude.

En effet, une lacune du système Qualité peut aboutir à la distribution d'un produit potentiellement non-conforme, puis une plainte, un rappel de lots, un procès, etc. Ce qui peut avoir de lourdes répercussions pour l'entreprise en termes d'image, de confiance de tous publics, puis perte de clients et enfin perte de parts de marché.

3.1.2 Prolongation de la mise à disposition des produits (Lead time)

Dans l'industrie pharmaceutique, la production d'un médicament implique de nombreuses étapes, de la production de la substance active à la forme finale du médicament, puis son conditionnement et son analyse. A l'heure actuelle, chacune de ces étapes est rationalisée au maximum afin de diminuer les coûts de production, et chaque étape peut avoir lieu dans un pays et même sur un continent différent. Cette fragmentation de la chaîne de production à l'échelle mondiale multiplie les acteurs impliqués et donc les risques de rupture d'approvisionnement de médicaments.

Par ailleurs, pour diminuer le coût des médicaments, et ainsi contribuer à réduire les dépenses de santé, des stocks obligatoires par le passé ont été supprimés. Cela conduit à des approvisionnements en flux tendus. Dans ces conditions, toute augmentation subite de la demande, ou diminution soudaine de l'offre liée à un problème industriel ou logistique, se traduit par une pénurie de médicaments.

Dans une usine de production pharmaceutique, quand les lots de médicaments sont fabriqués, les dossiers correspondant aux produits sont vérifiés, les produits sont analysés et l'ensemble est libéré pour mise à disposition. La durée moyenne de chacune de ces étapes doit être connue de façon à pouvoir garantir une date de mise à disposition prévisionnelle fiable.

Si toutes ses étapes se déroulaient sans problèmes, ce serait un jeu d'enfant de faire fonctionner correctement une unité de production et le processus Déviation / CAPAs ne serait pas nécessaire dans le système qualité de l'entreprise.

Les BPFs exigent qu'un produit ne puisse être libéré que si le processus dans lequel il est passé n'a pas subi de déviation ou que le cas échéant, l'impact de cette déviation ait été évalué et des CAPAs aient été mises en œuvre.

A chaque étape du procédé de fabrication, un dysfonctionnement ou une déviation peut se produire. Cette déviation aura une incidence sur la libération du produit selon l'évaluation de son impact sur la qualité du produit.

Plus une déviation arrive proche de la date prévue de mise à disposition, plus cette date sera affectée par cette déviation. (24)

Une déviation qualité peut désorganiser le flux essentiel des produits et par conséquent, ralentir la libération et la mise à disposition des produits.

La libération est la décision de vente ou de mise sur le marché des lots de médicaments. La libération contient l'étape préalable de certification ; un acte pharmaceutique qui doit obligatoirement être réalisé par une personne qualifiée, un pharmacien en France. L'évaluation de la criticité d'une déviation ainsi que son impact sur la qualité du produit est un prérequis à la certification et la libération d'un lot.

Les étapes de déclaration, d'enregistrement et d'investigation des déviations ainsi que la définition des actions corrective ou préventives à mettre en place est très consommatrice de temps et risquent de retarder la libération, mais ce temps est aussi nécessaire pour maîtriser le risque qualité sur le produit.

3.1.3 Mobilisation des ressources

Une autre problématique de non-qualité issue d'une déviation concerne les ressources surexploitées ou sur-qualité. Il est évident que trop de qualité ne nuit pas, si ce n'est que c'est le lieu d'exagérations consommatrices de ressources.

Toutes les étapes d'investigation, de recherche des causes et des solutions d'une déviation qualité, ainsi que toutes les opérations et les actions mises en place afin de corriger le niveau

de qualité du produit, sont des opérations qui consomment du temps, des ressources, de l'énergie et mobilisent du personnel, au détriment de la production de nouveaux produits. La baisse de la productivité et de la production liée à une déviation qualité ne peut être prise à la légère, quelle qu'en soit l'intensité.

3.1.4 Frein pour la production

Le temps de processus d'une chaîne de production est surveillé, des temps de gammes sont calculés pour chaque procédé de fabrication, de conditionnement, de nettoyage ou de changement de format selon la cadence des machines, la taille des lots et le nombre de main d'œuvre attribué pour chaque étape.

Si un des maillons de cette chaîne de production vient à faire preuve de faiblesse, cela peut fréquemment provoquer des arrêts de ligne de production, avec les conséquences associées: rupture de stock, coût de la main d'œuvre pour réparer, main d'œuvre présente en attente de produire, documentation des déviations et interventions de la maintenance, transporteur en attente du produit pour livrer. (20)

Dans le cas d'une ligne de conditionnement, par exemple :

- **Survenue d'un incident technique** : Dans certains cas, cet incident peut remettre en cause la qualité du produit. La ligne est arrêtée pour éviter toute production défectueuse à l'origine d'un impact étendu sur le produit. De plus, selon les BPFs, dès la détection d'une déviation, il est impossible de redémarrer un équipement sans avoir corrigé préalablement l'origine du défaut. Or, pendant cet arrêt, la ligne ne produit pas, ce qui impacte négativement la productivité de la ligne et le temps de mise à disposition des produits.
- **Produits non conformes** : Si une déviation avec un défaut de qualité survient à hauteur d'un lot, il est peut-être nécessaire de trier soit en temps masqué, soit sur le temps de production. Dans ce dernier cas, la perte de temps est systématique et la performance est forcément altérée. Cela correspond à une perte de capacité directe. Il est également important de prendre en compte le coût supplémentaire lié à la main d'œuvre, qui fait indirectement augmenter le coût du produit.

Donc au sein d'une unité de production, les situations qui peuvent remettre en cause la qualité des produits ont un impact certain sur la productivité et donc la performance. Ainsi, les moyens qui sont mis en œuvre pour améliorer la productivité sont détournés pour supprimer les sources de déviation qualité.

Cette altération de la qualité issue d'une déviation pénalise la chaîne de production et impacte fortement la performance industrielle de l'entreprise.

3.2 Les déviations, un support à l'amélioration continue

« On a jamais le temps de bien faire mais on prend toujours le temps de corriger ». L'amélioration continue est une démarche proactive qui passe par la prévention : le défaut est mis en ligne de mire jusqu'à révéler la cause racine et s'en débarrasser définitivement. En effet, la non qualité regroupe tout ce qui ne va pas et ce qui n'est pas nécessaire. Elle représente obligatoirement des coûts supplémentaires, elle mobilise le personnel et nécessite du temps pour son traitement et sa correction.

Mais la non-qualité peut avoir une approche positive, c'est-à-dire qu'il faut considérer que l'erreur passe par une analyse collective et non pas considérer l'erreur comme un problème individuel. Evidemment, tout processus est soumis à des perturbations imprévisibles telles que les déviations qui sont liées néanmoins à des causes comme une défaillance humaine, une défaillance des équipements, une défaillance au niveau des méthodes et des processus, etc... (25)

Il est certain que la non-qualité a un coût non négligeable au sein des industries de santé, mais si elle est suffisamment maîtrisée, elle peut devenir une opportunité pour améliorer la qualité des produits en réduisant les coûts.

Nous verrons dans un premier temps quels sont les critères d'un processus de gestion des déviations maîtrisé, puis comment s'inscrire dans une démarche d'amélioration continue en s'appuyant sur les déviations.

3.2.1 Maitriser les déviations, maitriser la non-qualité

La première étape de l'amélioration serait d'avoir un processus de gestion des déviations efficace, correctement piloté et suffisamment capable de détecter, investiguer et supprimer la non-conformité.

3.2.1.1 Structurer la démarche, adopter une méthodologie robuste et impliquer les bons collaborateurs

Dans le but d'avoir un processus de gestion des déviations maitrisé et efficace, il faut avant tout qu'il soit capable de détecter les déviations qualité et empêcher leur propagation. Pour cela, une formation et une sensibilisation du personnel aux processus et aux équipements sont indispensables.

Des politiques, des procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour les investigations des déviations et des non conformités.

Quel que soit le système de gestion des déviations informatisé ou papier, cela doit être géré par des procédures claires, correctement conçues et régulièrement mises à jour afin de garantir l'intégrité des données.

La cartographie du processus doit figurer dans la procédure, et les rôles, les responsabilités ainsi que les délais doivent être clairement définis à chaque étape du processus.

➤ **Adopter une méthodologie robuste**

Comme préalablement abordé dans la partie II de ce document, si les BPF exigent formellement une mise en évidence des déviations, et qu'elles demandent de faire des investigations de manière à évaluer l'impact sur le produit et mettre en œuvre des actions correctives, elles laissent libre choix au fabricant sur la méthode à adopter pour ce faire.

Afin de structurer la démarche, l'investigation doit se dérouler selon une méthodologie de résolution de problèmes. L'approche **DMAIC** qui est détaillée dans la partie II de ce document est la plus pertinente dans le cadre de traitement des déviations et leur CAPAs associées.

L'approche DMAIC est une méthode de résolution de problèmes reconnue qui s'applique en cinq étapes et chaque étape requiert l'utilisation d'un ou plusieurs outils qualité.

La particularité de la méthode DMAIC, est d'être une méthode scientifique basée essentiellement sur l'analyse de données afin d'arriver à des solutions. (26)

Standardiser la méthodologie d'investigation, est un point clé de sa réussite. Le but d'entreprendre une démarche structurée d'investigation est d'avoir une méthodologie similaire et homogène d'un investigateur à un autre et donc, plus accessible à réaliser par l'investigateur et plus simple à approuver par l'évaluateur final. Il est important de standardiser la démarche de l'investigation afin de concentrer l'énergie « à la faire » et non pas à « comment la faire ».

Si l'investigation a été mal menée, le processus déviations / CAPAs aura identifié des causes racines et des actions à mettre en place inadéquates. Le processus n'aura donc servi à rien et aura été consommateur en vain de ressources et de temps.

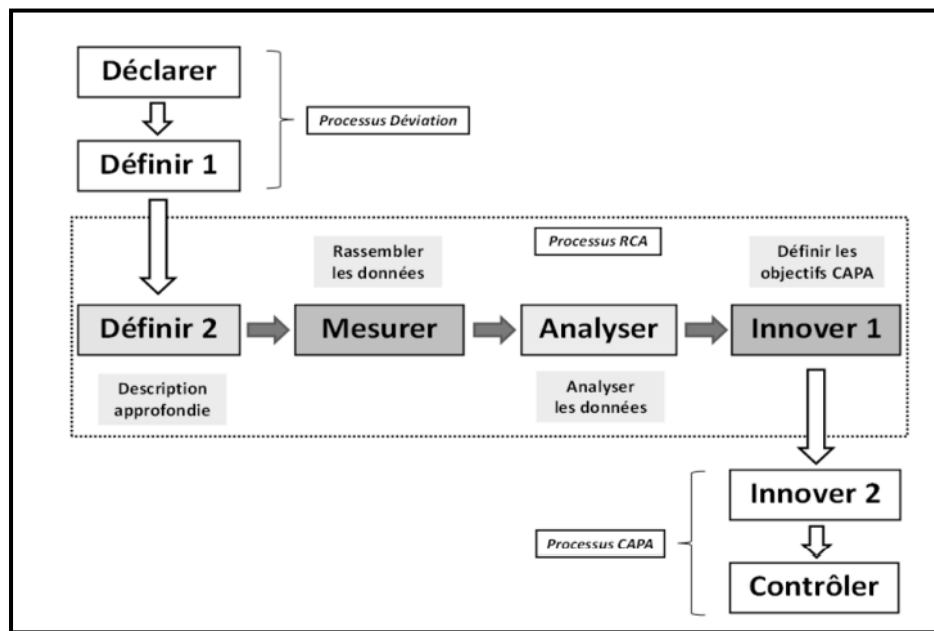


Figure 21: Résumé du déroulement de la méthode DMAIC dans le cadre des investigations et les CAPAs associées aux déviations (26)

➤ **Impliquer les bons collaborateurs et définir les responsabilités**

La première voie d'amélioration serait de prendre en considération les avis des différents services impliqués et de maintenir une proximité avec les opérationnels afin d'apporter une vision plus globale et d'améliorer la collaboration avec les différents services. En effet, inclure des services transversaux permet d'avoir beaucoup plus d'informations et d'avis, que ce soit pour une déviation ou pour la mise en place d'actions correctives. De plus, les actions correctives des déviations peuvent toucher tous les services, il est donc évident que leur donner des actions sans les avoir impliqués au préalable nuira à la collaboration interservices pour mener à bien l'action corrective globale par exemple.

3.2.1.2 Hiérarchiser et adapter l'effort au risque

L'ampleur des efforts mis en œuvre pour la maîtrise du risque doit être proportionnelle à l'importance du risque.

L'objectif de l'analyse de risque de la déviation (cf Paragraphe 2.1.3 de la partie II) est de standardiser la prise de décision sur la criticité de la déviation (mineure, majeure, critique) et la mise en place ou non des CAPAs.

Le niveau de criticité d'une déviation doit définir le niveau de la profondeur de l'investigation, c'est-à-dire une déviation critique (gravité élevée ou récurrence importante) doit s'investiguer beaucoup plus qu'une déviation mineure (gravité faible et moins récurrente). Le but principal de cette hiérarchisation est de concentrer les efforts sur les vrais risques et de ne pas perdre du temps et de l'énergie sur les problèmes mineurs.

Le niveau d'effort fourni et la documentation de l'investigation doivent être proportionnels au niveau du risque, conformément à la ligne directrice ICH Q9. (4)

3.2.1.3 Déployer des outils qualité pertinents

La plupart du temps, les professionnels trouvent de façon naturelle des solutions faciles à appliquer à un problème donné sans recourir à des outils spécifiques. Cependant, il s'avère que la résolution de certains problèmes, ponctuels ou récurrents, ou encore la réponse à certaines exigences de qualité peut être difficile à obtenir. Il sera alors utile de se référer à des outils référencés. Compte-tenu de leur diversité, il est difficile de les maîtriser de façon exhaustive et de réaliser le choix le plus approprié à chaque situation. Une bonne

connaissance de leur apport et de leur utilisation est nécessaire pour mener à bien une investigation.

Dans le cadre de gestion des déviations, les outils qualité les plus adaptés à la description des évènements, l’investigation des causes racines ainsi que la recherche des solutions sont détaillés dans la partie II de ce document mais cette liste n’est pas exhaustive. Il est important de déployer des outils qualité afin de standardiser les pratiques et fiabiliser les investigations et le choix des solutions. Le **Tableau 6** récapitule les outils qualité les plus connus dans l’industrie pharmaceutique et qui sont susceptibles d’être utilisés au cours de traitement des déviations.

Il est aussi important que les outils qualité utilisés dans les investigations soient pertinents au type de la déviation : une investigation pour un OOS (non-conformité analytique) par exemple, ne sera pas étudiée avec les mêmes outils qualité pour résoudre une contamination d’une matière ou une défaillance équipement. Avoir une méthode d’investigation structurée, c’est bien mais il faut bien choisir les outils adaptés à chaque type de déviation.

Tableau 6: les outils qualité utilisés dans le cadre des déviations et leur CAPAs associées

Étapes Outils	Définir les problèmes	Rechercher les causes	Recherche des solutions	Choix de la solution	Mise en œuvre de la solution	Efficacité de la solution
Questionnaire	X	X				
QOQCP	X					
Diagramme de flux		X				
Brainstorming	X	X	X			
5 Pourquoi		X	X			
Méthode 5M Ishikawa		X	X			
Le vote simple et pondéré				X		
Matrice de compatibilité				X		
Analyse multicritères				X		
Diagramme de Pareto	X	X				X
Outils statistiques		X	X	X		X

Avant d'exploiter les données de sortie du processus déviations, ce dernier doit être maîtrisé et correctement piloté.

Un processus de gestion de déviation maîtrisé et à travers sa composante CAPAs, permet à une entreprise pharmaceutique d'éliminer la non-conformité, de corriger ou supprimer les causes d'une non-conformité et par la suite, diminuer les récurrences et baisser les coûts liés à la non-qualité.

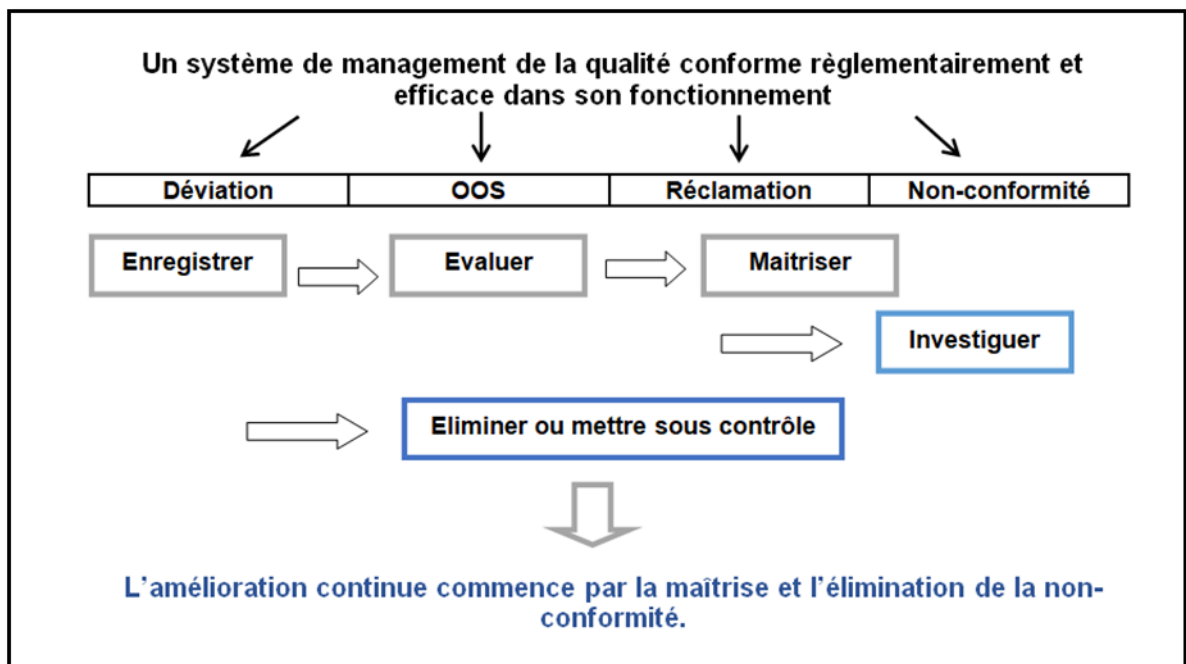


Figure 22: Le lien entre la maîtrise des non-conformités et l'amélioration continue (26)

3.2.2 Faire d'une déviation une opportunité d'amélioration

Bien que les déviations soient considérées comme une source de non-qualité génératrice de coûts, elles représentent toutefois une opportunité pour l'amélioration continue.

Comme énoncé précédemment, l'un des moyens de s'inscrire dans une démarche d'amélioration pour les industries pharmaceutiques est d'avoir un processus de gestion des déviations efficace et correctement piloté.

Donc comment le processus déviation peut être un levier d'amélioration ?

3.2.2.1 Diminuer les récurrences à travers des CAPAs efficaces

Une action corrective n'est mise en place qu'à la suite d'une investigation ayant conduit à déterminer l'origine du problème.

Le sous-processus investigation met en œuvre des outils qualité permettant de remonter à la cause racine ou l'ensemble des causes qui ont contribué à l'apparition de la non-conformité.

Une fois que la ou les causes racines ont été confirmées, le sous-processus CAPAs sera déclenché et l'entreprise devra concevoir un plan d'action correctives pertinent et efficace.

Des actions efficaces permettent de réduire les récurrences des déviations liées à la même cause racine. Si une non-conformité réapparaît dans le temps, cela signifie que les actions correctives n'ont pas été suffisamment efficaces ou que la vraie cause racine du problème n'a pas été formellement identifiée lors de l'investigation.

Ces actions correctives sont d'un grand intérêt pour l'industrie pharmaceutique puisqu'elles réduisent les coûts inhérents au temps et à l'argent dépensés dans le fait de solutionner une non-conformité ou autre situation indésirable déjà apparue.

Mais la réflexion doit porter non seulement sur la mise en place d'actions correctives dans les secteurs où le problème est apparu, mais également sur les actions préventives potentielles à implémenter dans les secteurs qui pourraient subir les mêmes problèmes.

Une fois qu'une CAPA est mise en place, son efficacité peut être mesurée afin de s'assurer de l'absence des récurrences.

Plus de CAPA efficaces sont réalisées, moins il y aura de dysfonctionnements et plus il y aura de temps pour travailler sur les CAPA et l'amélioration continue.

3.2.2.2 Mise en lumière des défaillances pour les améliorer

Lorsqu'une déviation survient au cours de la production, l'investigation et la mise en place des CAPAs pertinentes sont importantes afin de maîtriser le risque qualité. Mais il est aussi important de prendre du recul sur les problèmes de fond qui peuvent ressortir assez régulièrement dans les déviations souvent mineures. Ce travail semble compliqué mais il est d'intérêt incontournable.

Une analyse de récurrences selon la méthode des 5M n'est pas assez fiable pour mettre en évidence les problèmes profonds.

Le plus pertinent est de prendre déviation par déviation, sortir la cause racine, déployer un diagramme de Pareto pour identifier des groupes de causes racines qui peuvent apparaître le plus régulièrement.

➤ **Le diagramme de Pareto**

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

Mais cet outil est aussi intéressant pour faire une revue de récurrence des déviations sur une période donnée (analyse des récurrences).

Dans le cadre d'un projet d'amélioration continue, on peut par exemple déployer un diagramme de Pareto pour mettre en évidence les déviations les plus récurrentes sur une période donnée, idéalement tous les 6 mois comme illustré dans la **Figure 23**. Mais le travail ne doit pas s'arrêter à ce niveau. Par exemple, après avoir identifié le top 3 des déviations les plus récurrentes sur la période, il faut prendre chaque déviation à part et lister ses causes racines puis refaire un autre Pareto avec les causes racines les plus récurrentes pour chaque type de déviation.

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

Il permet de faire un choix de priorités sur les actions à entreprendre pour résoudre les problèmes les plus fréquents apparus sur un produit ou un procédé.

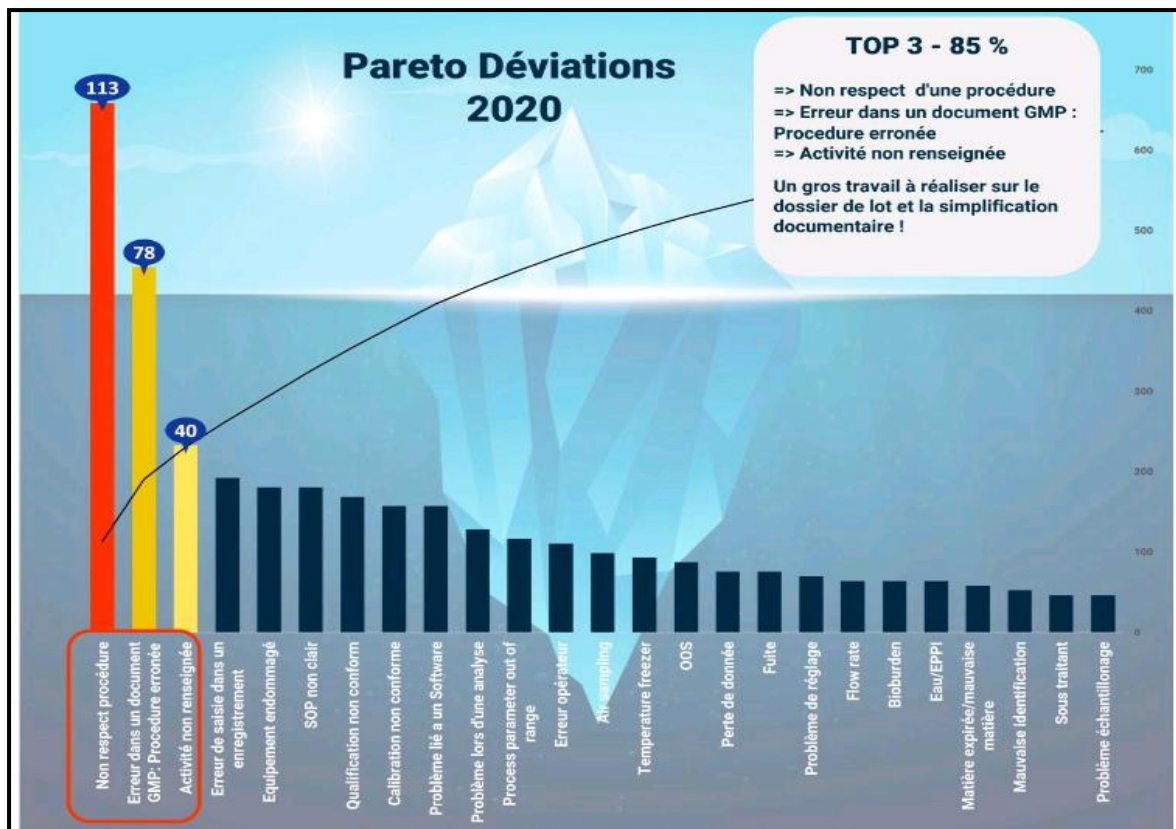


Figure 23: Exemple d'une analyse de récurrences des déviations sur un site de production pharmaceutique (27)

Dans la **Figure 23**, l'analyse des récurrences du portefeuille déviations a mis en évidence 3 types de déviation avec une récurrence importante par rapport au reste des déviations sur l'année 2020.

Pour obtenir des résultats exploitables il faut analyser en profondeur le contenu de chaque déviation ainsi que les causes racine à l'origine de cette déviation. Dans l'exemple ci-dessus, un travail global est nécessaire sur la gestion documentaire et les dossiers de lot.

Donc, il est intéressant pour l'entreprise d'effectuer des revues des causes racines identifiées au cours du processus déviation afin de repérer des tendances et prendre des décisions sur d'éventuelles actions à mener.

Ce travail est nécessaire pour choisir la stratégie qualité des mois à venir et cibler les points faibles de son organisation. (27)

3.2.2.3 Gain de connaissances sur les produits et les procédés

Selon l'ICH Q10, la gestion des connaissances ou le *Knowledge Management* est une approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés de fabrication et aux composants.

Les sources de connaissances incluent :

- Les études de développement pharmaceutique,
- Les activités de transfert de technologie et les analyses de risque,
- Les études de validation des processus intervenant tout au long du cycle de vie du produit,
- Les expériences de fabrication, l'innovation, l'amélioration continue et les activités de gestion des changements.

Dans le paragraphe 1.6, les BPFs renforcées par les recommandations ICH Q10, font la promotion d'un système qualité qui doit permettre l'amélioration continue des produits et des procédés. On retrouve là un socle commun avec l'amélioration continue qui s'intéresse autant au produit qu'au procédé qui en a permis sa fabrication. (3) (9)

Comme souligné précédemment, la méthode DMAIC est une façon de mettre en œuvre la gestion des déviations et les CAPAs. Mais la complémentarité va plus loin, en effet la recherche de causes racines ou les investigations pour rechercher la cause de la déviation fait naturellement référence au processus ou procédé dont le dysfonctionnement a généré la non-qualité ou la déviation. Cette approche par processus se retrouve aussi bien dans les BPFs que dans les principes d'amélioration continue par le Lean Manufacturing.

L'innovation, l'amélioration continue, les résultats obtenus par la surveillance de la performance du procédé et la qualité du produit ainsi que les déviations et les CAPAs sont les moteurs des changements.

À travers le processus de gestion des déviations et des CAPAs, l'entreprise a non seulement un gain de connaissance et d'expérience sur les produits et les procédés, mais elle peut aussi évaluer la possibilité de changements pour les améliorer.

Le processus de gestion des déviations et leurs CAPAs associées est une des portes d'entrée dans le processus de gestion des changements (Change-Control). Dans le paragraphe suivant,

deux exemples sont proposés pour illustrer l'interaction entre le processus déviation / CAPAs et le processus de gestion des changements.

- **Exemples de revue des déviations et leur interface avec le Change control :**

Dans le cadre de la modification d'un procédé de fabrication, certains prélèvements réalisés sur le vrac ou sur le produit semi-fini peuvent être oubliés lors de la mise en place du nouveau procédé. Ces manquements font donc systématiquement l'objet d'une déviation. Lors de la revue annuelle du produit (PQR ou APR), la revue des déviations a pu mettre en évidence une certaine récurrence de ces oublis. Cette constatation a donc conduit à la mise en place d'une nouvelle version du dossier de fabrication où l'étape de prélèvement doit être validée par l'apposition d'un visa par l'opérateur.

- **Exemple de revue des OOS dans un cas de sous-traitance :**

L'identification d'OOS récurrents concernait un volume de remplissage légèrement supérieur aux spécifications. Après une investigation, un constat s'est imposé : la mauvaise adéquation entre les paramètres de conduite de procédé et les spécifications étroites imposées par le client.

Dans ce cas, la revue de ces OOS est un argument factuel pour la prise de décision, ce qui peut entraîner une modification des paramètres de conduite du procédé ou un élargissement des spécifications du produit.

Une revue systématique (annuelle ou semestrielle) des déviations permet d'avoir plus de recul, de gagner de l'expérience et avoir plus de connaissance sur un produit, un procédé ou un équipement. (26)

3.2.2.4 Support pour améliorer les analyses de risque

La gestion du risque fait partie intégrante du processus de gestion de la qualité. Un système de revue et de suivi des événements est mis en œuvre. Les résultats de cette revue sont examinés pour prendre en compte ces éléments dans l'évaluation de la gestion du risque suite à l'acquisition des nouvelles connaissances et d'expérience.

Une fois initié le processus de gestion du risque qualité, il ne doit pas être figé et il doit être mis à jour périodiquement.

Cette évolution des analyses de risque doit prendre en compte les événements qualité qui se produisent tout au long de la vie d'un produit, un équipement ou un procédé, que ces événements soient planifiés (par exemple, résultats de revue des produits, des inspections, des audits, de la maîtrise des changements) ou non (par exemple, cause/origine déterminée par les investigations menées sur les déviations, les rappels de lot, les réclamations, etc.). L'examen des risques peut inclure une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque. (4)

L'analyse de risque est un processus interactif qui doit être répété au fur et à mesure que l'on gagne en connaissance et en compréhension du procédé et du produit (*Knowledge Management*).

CONCLUSION

La politique qualité mise en place dans les industries pharmaceutiques concernant la gestion des déviations qualité vise à apprécier dès la détection de l'anomalie, les conséquences sur le produit. Chaque déviation doit être évaluée afin de définir l'impact potentiel sur le produit.

La maîtrise des risques qualité, à travers la gestion des déviations, tient donc une place majeure dans les objectifs des industries pharmaceutiques. La mise en place d'un processus de gestion des déviations rigoureux est donc nécessaire afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments mis sur le marché.

Avoir un processus structuré et performant des investigations permet de garantir l'évaluation complète d'un problème en tenant compte de tous les éléments basés sur des faits, des données et des rationnels. Ce processus permet de déterminer la ou les causes racines d'une déviation et de mettre en place, en face de chacune de celles-ci, les solutions adéquates évitant l'apparition des récurrences. L'objectif est d'être conforme aux attentes clients et aux exigences réglementaires.

Aussi bien pour le Lean Manufacturing que pour les BPFs, l'amélioration continue est un pilier central. Si l'on considère les fondements et les objectifs dans leur globalité, BPFs et Lean Manufacturing ont le même but : assurer l'efficacité des processus et la qualité du produit en tenant compte des contraintes.

Les déviations qualité, selon cette même vision, peuvent être considérées comme un obstacle à la démarche de l'amélioration continue, une source de coûts et de gaspillage sans valeur ajoutée à la qualité des produits. Mais si le processus de gestion des déviations et leurs CAPAs associées est correctement piloté, il permet de mettre en lumière des zones de défaillances et de les traiter avant d'avoir des récurrences ou des conséquences plus importantes, ce qui peut réduire les coûts de non-qualité.

Un système de gestion de déviations et CAPAs efficace et structuré peut être un puissant outil pour participer à l'amélioration continue de la qualité au quotidien.

Mais un traitement des déviations efficace requiert aussi du temps et de l'investissement et c'est bien là tout l'enjeu : prendre du temps pour traiter les déviations quand elles se présentent au risque d'avoir une plus grande gravité ou tirer de l'expérience des anciennes déviations, analyser leurs causes, et gagner de la connaissance afin d'être plus efficace et anticiper les problèmes avant qu'ils apparaissent ou qu'ils s'aggravent.

BIBLIOGRAPHIE

- (1). French Pharmaceutical Industry Key Data 2020 (Janvier 2020) : https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/BilanEco2020-GB_0.pdf, consulté le 13 Mars 2020 et mis à jour le 01 Juin 2021.
- (2). Organisation internationale de normalisation - ISO. Systèmes de management de la qualité : Principes essentiels et vocabulaire. - 2e ed. Genève : ISO copyright office, 2000. - 29p. – (ISO 9000:2000).
- (3). Guide des bonnes pratiques de fabrication – Partie I, Chapitre 1 Système qualité pharmaceutique. Disponible sur le site de l'ANSM : [Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(sante.fr\)](#), consulté le 28 Décembre 2020.
- (4). Guide des bonnes pratiques de fabrication – Partie III, La gestion du risque qualité ICH Q9. Disponible sur le site de l'ANSM : [Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(sante.fr\)](#), consulté le 28 Décembre 2020.
- (5). Norme internationale. Systèmes de management de la qualité – principes essentiels et vocabulaire. Troisième édition : ISO 9000, Suisse, 2005, pages 1 à 30.
- (6). Wikiversité : Système de management de la qualité : Le référentiel normatif. Disponible sur : [Système de management de la qualité/Le référentiel normatif — Wikiversité \(wikiversity.org\)](#), consulté le 19 Juillet 2020.
- (7). DONON-MAIGRET. J(2013). Mise en place d'un système qualité pharmaceutique en conformité avec l'ICH Q10 « Pharmaceutical quality system », *Vague A3P Association pour Produits Propres Stériles*, Vol. 37. https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2013/04/article_scientifique_vague37_0pdf_articles_37pdf5.pdf, consulté le 11 Mai 2020.
- (8). David BEGG Associates. ICH Q10 Delivering a modern effective pharmaceutical quality system. Slide 26 [Delivering a Modern Effective Pharmaceutical Quality System - ppt download \(slideplayer.com\)](#), consulté le 26 Décembre 2020.
- (9). Guide des bonnes pratiques de fabrication – Partie III, Système qualité pharmaceutique ICH Q10. Disponible sur le site de l'ANSM : [Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(sante.fr\)](#), consulté le 28 Décembre 2020.
- (10). LE HIR. A, CHAUMEIL. J.C, BROSSARD. D. *Pharmacie galénique / bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 9^{ème} éd. Masson, 2009.
- (11). Christophe PONCELET (2013). Coût de la qualité et de la non-qualité, *Vague A3P Association pour Produits Propres Stériles*, Vol. 36. [article scientifique vague36_0pdf_articles_36pdf5.pdf \(a3p.org\)](#). Consulté le 27 Février 2021.

- (12). Guide des bonnes pratiques de fabrication – Partie I, Chapitre 1 Système qualité pharmaceutique & Chapitre 6 Contrôle qualité. Disponible sur le site de l'ANSM : [Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(sante.fr\)](#), consulté le 28 Décembre 2020.
- (13). 21 CFR - part 211 current good manufacturing practices for finished pharmaceuticals, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>, consulté le 13 Juillet 2020.
- (14). HOHMANN. C. Méthodes et outils de résolution de problèmes, DMAIC, <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/six-sigma/six-sigma-les-basiques/168-dmaic>, consulté le 11 Novembre 2020.
- (15). LE COZ. E. (2001), Méthodes et outils de la qualité. *Technique de l'ingénieur*, 1 (A1770), 31 – 39. [Qualité et qualité : Dossier complet | Techniques de l'Ingénieur \(techniques-ingenieur.fr\)](#) consulté le 11 Mai 2020.
- (16). SOUDANT-DEPELCHIN. C. La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique, Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Université de Rouen 2012.
- (17). Bhuiyan. N, Baghel. A. (2005). An overview of continuous improvement: from the past to the present, *Management decision* 43 (5), 761 - 771, <https://www.emerald.com/insight/publication/issn/0025-1747/vol/43/iss/5>, consulté le 21 Septembre 2020.
- (18). AFNOR. Association Française de Normalisation - NF EN ISO 9001 Système de management de la qualité – Exigences - version 2015 - 47p.
- (19). DONON-MAIGRET. J (2009). ICH Q10, *Vague A3P Association pour Produits Propres Stériles*, Vol. 28. https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2009/06/article_scientifique_vague28_0pdf_articles_La-Vague-28-VF-13-15.pdf, consulté le 19 Septembre 2020.
- (20). LE. Sandra. Quelle place allouer à la gestion de la performance dans l'industrie pharmaceutique où la qualité des produits de santé est la priorité ?, Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Université CLAUDE BERNARD- Lyon 1, 2017.
- (21). THIERY. A. Les outils du Lean Manufacturing appliqués à la production pharmaceutique : "Illustration avec deux projets pratiques", Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Université de Nancy, 2012.
- (22). KLYM. P. (2014). Lean Management dans l'industrie pharmaceutique, *Lean Business France*. [pharmaa4.indd \(leanbusiness.fr\)](#), consulté le 04 Mars 2021.
- (23). MASSON. R (2019). Pharma : Répondre aux défis d'un monde qui change, *KLManagement excellence of operations*, [MergedFile \(klmanagement.fr\)](#), consulté le 16 Mars 2021.
- (24). MATHON .P. A. (2020). CAPA ou pas CAPA, on s'est posé la question. Consultant expert en qualité efficace pour l'Académie de la qualité efficace.

(25). MICHEL. D. Analyse et gestion des déviations qualité sur un site de production d'un laboratoire pharmaceutique de façonnage, Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Université de Lille, 2019.

(26). Cours de Monsieur P. Tchoreloff, « CAPA et processus associés » Master 2 Responsabilité et Management de la Qualité dans les Industries de Santé, année 2018/2019. Faculté de Pharmacie de Bordeaux.

(27). MATHON .P. A. Analyse des récurrences du portefeuille déviation pour un client https://www.linkedin.com/posts/paul-adrien-mathon-b6114397_daezviation-gmp-qualitaez-activity-6726395474431000576-YSre, publié le 28 Octobre 2020, consulté le 11 Novembre 2020.

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



ANNEXES

Annexe 1 : Echelle de gravité des déviations

<p>Très grave</p>	<p>Un évènement est considéré comme très grave lorsqu'il a un impact certain sur la qualité finale du produit avec un risque pour le patient, ou lorsqu'il correspond à un évènement significatif par rapport au dossier d'enregistrement (AMM) :</p> <p>Toutes les actions prises suite à la détection du défaut (retraitement, tri) n'ont pas permis de diminuer l'impact ou les risques vis-à-vis de la santé publique. Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contamination croisée - Inscription sur les articles de conditionnement erronée ou manquante - Contamination par une matière étrangère non identifiable et/ou non quantifiable - Absence d'étiquettes ou d'inscription sur le conditionnement primaire - Résultat analytique non conforme confirmé impactant la stabilité/ la durée de vie du produit
<p>Grave</p>	<p>Un évènement est considéré comme grave lorsqu'il n'a pas d'impact qualité résiduel dans la mesure où l'évènement incriminé a été complètement éliminé suite à une action correctrice avant la libération du lot (retraitement, tri) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mentions variables absentes ou illisibles sur le conditionnement secondaires - Non-conformité aux spécifications enregistrées - Absence d'articles de conditionnement ou de dispositifs d'administration (seringue, notice, cuillère) - Etais abimés, déchirés, tachés empêchant la lisibilité du texte ou l'utilisation du produit.
<p>Modéré</p>	<p>Tout défaut qui n'a pas d'impact sur la santé du patient, la qualité du produit, sa pureté, son efficacité, son intégrité.</p> <p>Non-conformité par rapport à des exigences ou de spécifications internes à l'entreprise et sans impact réglementaires.</p> <p>Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Articles de conditionnement abimés, déchirés, tachés n'empêchant pas la lisibilité du texte ou l'utilisation du produit. - Non-respect des consignes du dossier de lot ou non-respect des procédures.
<p>Faible</p>	<p>Tout évènement n'ayant pas d'incidence sur la qualité du produit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erreurs de manipulation sans impact sur la qualité du produit - Rendement de conditionnement non conforme avec une réconciliation conforme - Ecart documentaire sans impact qualité (oubli de test avec vérification que le contrôle précédent et le contrôle suivant sont bien conformes, visa manquant, etc.)

Annexe 2 : Echelle d'occurrence (Probabilité d'apparition)

Très rare	Extrêmement rare, moins de 1 fois par an à 1 fois par an, événement assez improbable. Peut ne s'être jamais produit sur le site ou très rarement sur d'autres sites.
Rare	Entre 1 fois tous les 3 mois et 1 fois par an. Evènement peu probable.
Occasionnel	1 fois tous les 5 – 20 lots ou entre 1 fois par mois et 1 fois tous les 3 mois.
Fréquent	1 fois tous les 5 lots ou plus de 1 fois par mois.

Annexe 3 : Modèle de support à l'investigation

Description succincte du problème

1) Définition

Qui ?		N'est pas	Pourquoi
Quoi ?			
Où ?			
Quand ?			
Comment ?			
Pourquoi ?			

4) Ishikawa

3) Analyse des écarts

	Ce qui aurait dû se passer normalement	Ce qui s'est réellement passé	Ecart

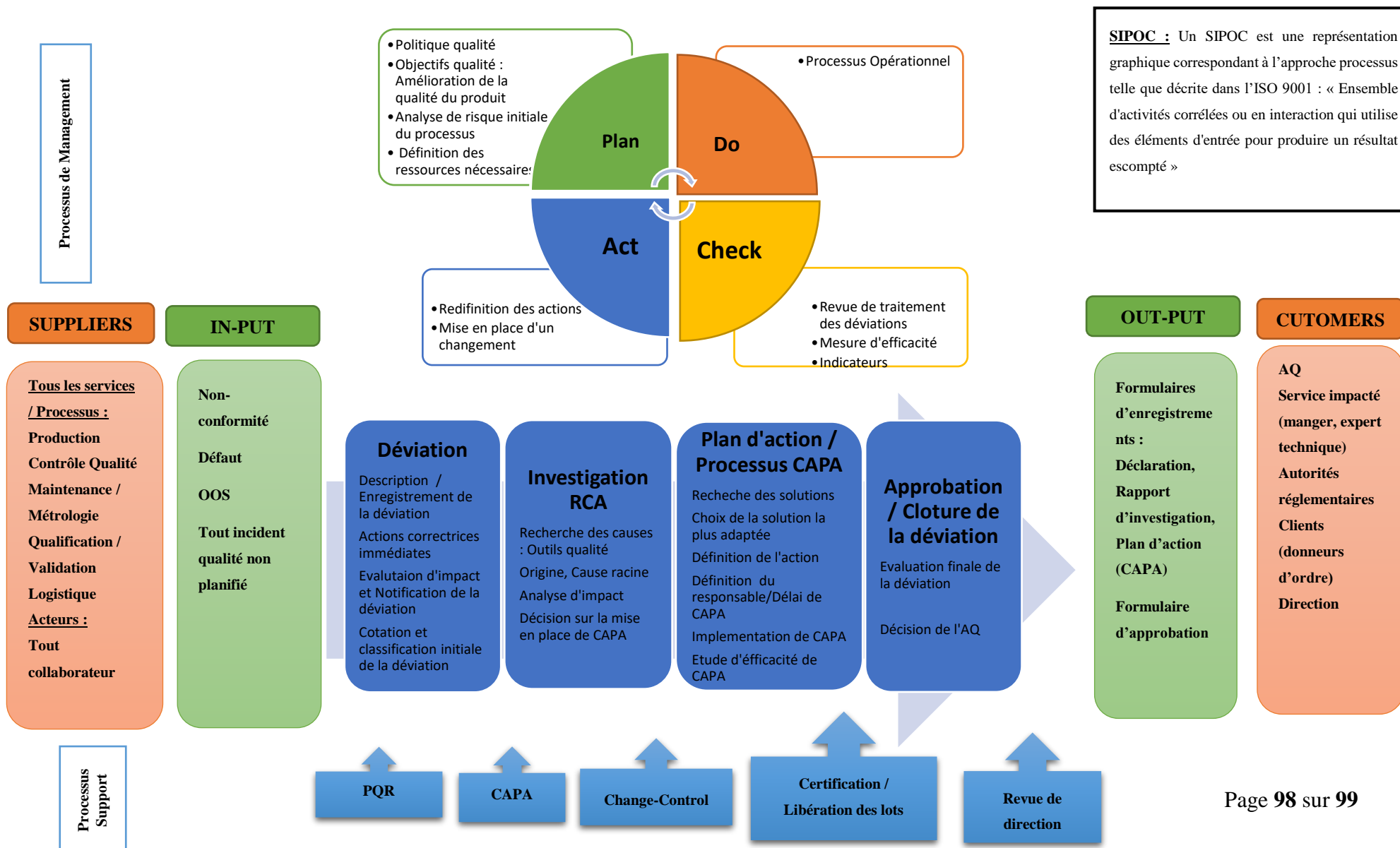
5) Recherche cause profonde

1er pourquoi	2e pourquoi	3e pourquoi	4e pourquoi	5e pourquoi	Statut de la cause

2) Collecte des données

Timeline

Annexe 4 : SIPOC Processus Déviations / CAPAs et leurs interfaces



SIPOC : Un SIPOC est une représentation graphique correspondant à l'approche processus telle que décrite dans l'ISO 9001 : « Ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté »

Samira NEHARI

Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue.

Th. D.Pharm., Rouen, 2021, 99 p.

RESUME

Le processus de gestion des déviations et leurs CAPAs associées fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Ce processus à travers une analyse de risque a pour but d'apprécier, dès la détection de la déviation, les conséquences potentielles sur le produit.

La recherche systématique des causes doit s'appuyer sur des outils qualité spécifiques et une méthodologie d'investigation structurée. Cette structuration a pour objectif non seulement de simplifier et organiser la démarche de recherche de la cause racine et la mise en place de CAPAs efficaces, mais surtout de maîtriser le processus de gestion des déviations, et par conséquent maîtriser le risque qualité.

Selon la culture Lean Management, les déviations peuvent être considérées comme un obstacle et un frein à la démarche de l'amélioration continue, une source de coûts et de gaspillage sans valeur ajoutée à la qualité des produits. Mais si le processus de gestion des déviations et leurs CAPAs associées est correctement piloté, il permet de mettre en lumière des zones de défaillances et de les traiter avant d'avoir des récurrences ou des conséquences plus importantes, ce qui peut réduire les coûts de non-qualité.

Mais un traitement des déviations efficace requiert aussi du temps et de l'investissement et c'est bien là tout l'enjeu.

MOTS CLES : Qualité – Production – Déviations – CAPA – Lean Management – Amélioration continue.

JURY

Président : Mr Philippe VERITE, Professeur

Membres : Mme Malika SKIBA, Maître de Conférences

Mr Mohamed SKIBA, Maître de Conférences

Mme Mélanie SENN, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 06 Juillet 2021