



HAL
open science

Gestion des anomalies au sein d'un bâtiment de production du vaccin

Molyvanh Chitranonh

► **To cite this version:**

Molyvanh Chitranonh. Gestion des anomalies au sein d'un bâtiment de production du vaccin. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03513205

HAL Id: dumas-03513205

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03513205>

Submitted on 5 Jan 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 18 JUIN 2021

PAR

Mme **Molyvanh CHITRANONH**

Né(e) le 12 Février 1993 à Lyon 8ème

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

GESTION DES ANOMALIES AU SEIN D'UN BATIMENT DE PRODUCTION DU VACCIN

JURY :

Président : Mr le Dr Alain Nicolay

Membres : Mme le Dr Véronique Andrieu, directeur de thèse

Mme Caroline Ceccaldi

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires : M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

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

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESENEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses.

Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Cette thèse représente pour moi l'aboutissement de toutes ces années d'études et initie le début d'une « nouvelle vie ». Cependant, il est certain que sans mon entourage, cette réussite n'aurait pas eu la même saveur.

C'est pourquoi je tiens à remercier en premier temps Mme Andrieu et Mr Nicolay, d'avoir accepté de faire partie de mon Jury, de l'intérêt qu'ils m'ont apporté et de leur disponibilité malgré les contraintes de chacun.

Je tiens également à remercier Caroline Ceccaldi, de m'avoir épaulé depuis le début. Non seulement son aide m'a été précieuse durant la rédaction de ce manuscrit, mais elle m'a appris les codes du monde du travail, ainsi qu'être une femme forte dans un milieu parfois hostile.

Il est évident que je ne serais là où je suis, sans le soutien inébranlable de ma - grande - famille. Plus particulièrement à mes parents et mes trois frères, je leur suis reconnaissante pour la confiance qu'ils m'ont accordée, leurs encouragements, leur motivation et le réconfort que j'ai pu trouver à leurs côtés en temps difficiles.

Je remercie mes amies, mes sœurs de cœur Anais, Marylou pour tous les moments de joie partagés ensemble, pour leur amitié et leur soutien sans faille. Je remercie mes cousines Chhiline - pour sa folie et sa joie contagieuse, et Anonvady - pour ce lien indéfectible que nous avons depuis petites.

Que notre amitié et notre amour nous réserve encore de nombreux souvenirs à partager.

J'ai une grande pensée pour mes amis de la fac, Audrey, Pauline, Lucie, Yves, Yoann, Yanis D., Ziryab, Hantz, Yannis, John ... grâce à qui les années d'études ont été un pur bonheur.

Un grand merci à mes collègues de Sanofi Pasteur, plus particulièrement Nora, Morgane, Edouard, Jean-Paul, avec qui j'ai partagé mon quotidien durant ces dernières années. Leur accueil chaleureux, leur bonne humeur, m'ont fait grandir et m'ont aidé à m'épanouir dans mon travail.

Pour finir, je te remercie Inan, *aşkim*, ma source de bonheur. Merci de ton amour qui me pousse vers le haut, et me rend meilleure.

Sommaire

Remerciements	8
Sommaire	9
Liste des figures	11
Liste des abréviations.....	12
INTRODUCTION.....	14
PARTIE 1 : GENERALITES SUR LE VACCIN ET L'INDUSTRIE DU VACCIN	15
1. LE VACCIN.....	15
1.1 HISTOIRE DE LA VACCINATION	15
1.2 LES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS.....	17
1.3 SANTE PUBLIQUE.....	22
2. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DU VACCIN.....	25
2.1 CYCLE DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT DU VACCIN	25
2.2 LA PRODUCTION D'UN VACCIN	26
PARTIE 2 : LA QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DU VACCIN.....	30
1. CONTEXTE REGLEMENTAIRE	30
1.1 LES AGENCES SANITAIRES.....	30
1.2 LES TEXTES REGLEMENTAIRES	31
1.3 DOSSIER AMM.....	34
2. SYSTEME QUALITE D'UN SITE DE PRODUCTION DU VACCIN – L'EXEMPLE DE SANOFI PASTEUR A MARCY L'ETOILE	36
2.1 DEFINITIONS.....	36
2.2 SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE	37
2.3 LA QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	41
2.4 AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE	43
2.5 ORGANISATION DU SYSTEME QUALITE CHEZ SANOFI PASTEUR SUR LE SITE DE MARCY L'ETOILE.....	44

PARTIE 3 : GESTION DES ANOMALIES.....	46
1. CONTEXTE.....	46
2. METHODOLOGIE DE RESOLUTION DE PROBLEMES DES ANOMALIES	49
2.1 DECLARATION DE L'ANOMALIE.....	49
2.2 CLASSIFICATION	50
2.3 INVESTIGATION ENQUETE CAUSE	52
2.4 ANALYSE D'IMPACT.....	55
2.5 IDENTIFICATION DES CAPA	57
2.6 SUIVI D'EFFICACITE	60
3. RESPECT DES DELAIS DE TRAITEMENT DES ANOMALIES	61
4. APPLICATION SUR LE SITE DE MARCY L'ETOILE – SANOFI PASTEUR.....	63
4.1 INTRODUCTION - PRESENTATION DU SERVICE.....	63
4.2 CONSTAT DE L'EVENEMENT.....	63
4.3 DECLARATION DE L'ANOMALIE.....	64
4.4 CLASSIFICATION DE L'ANOMALIE.....	65
4.5 INVESTIGATION ENQUETE CAUSE	66
4.6 ANALYSE D'IMPACT.....	71
4.7 IDENTIFICATION DE LA CAPA	73
4.8 DEFINITION DU BESOIN DE SUIVI D'EFFICACITE.....	74
5. LES CLES D'UNE BONNE GESTION DU PROCESSUS ANOMALIE AU PERIMETRE D'UN BATIMENT DE PRODUCTION.....	76
5.1 COMMENT LIMITER LES ENTREES D'ANOMALIES ?.....	77
5.2 COMMENT AMELIORER LE PROCESSUS DE TRAITEMENT DES ANOMALIES ?.....	78
5.3 RESULTATS.....	92
CONCLUSION.....	93
Bibliographie.....	94
Annexes	97

Liste des figures

Figure 1 : Principe du vaccin vivant atténué (4)	17
Figure 2 : Principe du vaccin entier inactivé (4)	18
Figure 3 : Principe des vaccins sous-unitaires (4).....	19
Figure 4 : Principe du vaccin conjugué (4)	19
Figure 5 : Cycle de recherche et développement du vaccin (12)	26
Figure 6 : Les principales étapes de fabrication du vaccin (13).....	29
Figure 7 : Modèle de système de management de la qualité (SQP) selon ICH Q10 (16).....	33
Figure 8 : Schématisation du système de management de la qualité (21).....	38
Figure 9 : Le cycle PDCA dans l'amélioration continue du système de management de la qualité (23)	42
Figure 10 : Organisation du système qualité sur le site de Marcy d'Etoile.....	44
Figure 11 : La démarche DMAIC (28).....	48
Figure 12 : Diagramme d'Ishiwaka – 5 M	53
Figure 13 : Logigramme de remise en cause d'un système	57
Figure 14 : Tableau de détermination du délai maximum des CAPA.....	59
Figure 15 : Délai de traitement des anomalies	62
Figure 16 : Schématisation de la cuve et de sa tuyauterie.....	68
Figure 17 : trame du tableau de pilotage des anomalies	80
Figure 18 : exemple d'étiquette anomalie	81
Figure 19 : trame du tableau de suivi des actions quotidienne du PEQ.....	83
Figure 20 : La Courbe du changement	84
Figure 21 : Critères SMART d'un KPI	87
Figure 22 : Les étapes de la standardisation (36).....	91

Liste des abréviations

5P : 5 pourquoi

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action Preventive Action

DMAIC : Define, Measure, Analyze, Improve, Control (Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Verifier)

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

FDA : Food and Drugs Administration

GxP : Good Practice (Traduction anglaise de Bonnes pratiques). Le « x » fait référence aux différents domaines: GMP pour Good Manufacturing Practice (BPF), Good Laboratory Practice (GLP)

ICH : International Conference on Harmonisation

ISO : International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OOS: Out Of Specification (hors spécification)

OOT: Out Of Trend (hors tendance)

PDCA : Plan, Do, Check, Act (Planifier, Faire, Verifier, Agir)

PEQ : Pilotage des Evènements Qualité

PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)

QOP : Qualité Opérationnelle

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

SMART : Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste, Temporel

Supply chain : Gestion de la chaîne logistique

INTRODUCTION

Jamais les vaccins n'ont été aussi importants qu'en cette période de pandémie sanitaire. Il s'agit d'un réel enjeu de santé publique, tant liée à la réticence de la population à la vaccination grandissante, qu'à la réussite liée à la recherche et la production du vaccin.

Ces vaccins sont encadrés par de nombreux requis et référentiels réglementaires. La conformité à l'ensemble de ces requis doit être maîtrisée par l'entreprise pharmaceutique à travers un système qualité adapté. Pour maîtriser la qualité du vaccin, l'industrie pharmaceutique se doit d'avoir un système d'assurance qualité performant qui permet de garantir l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché et ainsi assurer la sécurité du patient.

Dans le cadre de la production du vaccin, des écarts qualité – dits « déviations » ou « anomalies » - en cours de production peuvent survenir. Les investigations liées à ces écarts qualité sont primordiales pour découvrir la cause racine à l'origine du problème, et pour apporter des solutions nécessaires afin d'éviter leur récurrence et sécuriser les produits.

Le déroulement de ces investigations est à la charge des garants production et qualité, qui œuvrent ensemble, à l'aide de méthodologies et d'outils qualité, dans le but de prioriser ces investigations et permettre leur résolution ; sans négliger le contexte de respect des délais de traitement et d'impact « supply chain ».

Cette thèse introduit les notions générales du vaccin et l'industrie du vaccin, puis de la qualité en industrie pharmaceutique et son contexte réglementaire. Ensuite, elle présente le processus de traitement d'un écart qualité et les moyens mis en œuvre pour permettre la résolution de ces derniers grâce à l'utilisation d'outils qualité. La dernière partie détaillera des différentes clés de succès à une bonne gestion des anomalies dans un service de production.

PARTIE 1 : GENERALITES SUR LE VACCIN ET L'INDUSTRIE DU VACCIN

1. LE VACCIN

1.1 HISTOIRE DE LA VACCINATION

Les notions de résistance à une maladie après son développement existent depuis très longtemps. L'idée de la première vaccination proviendrait d'une pratique de Chine dès la fin du 17^{ème} siècle : il s'agit de la variolisation. La variolisation est une méthode empirique d'immunisation contre le virus mortel de la variole. Le principe est d'exposer des enfants à des varioleux contagieux. Ainsi contaminés très jeunes, ils développaient une forme bénigne de la maladie et ne récidivaient pas à l'âge adulte. Cependant, cette pratique comportait des risques importants : les enfants exposés directement aux virus mourraient de la maladie.

A la fin du 18^{ème} siècle, le médecin britannique Edward Jenner découvre au cours de ses consultations, que les filles qui travaillent à la ferme et qui traient les vaches ne développaient pas la maladie de la variole. Cependant elles avaient toutes été infectées de la vaccine, la variole de la vache, leur laissant des pustules sur les mains.

C'est ainsi que Jenner va expérimenter sur un enfant l'inoculation du *cowpox* extrait depuis les papules d'une fermière chargée de la traite. L'enfant développe un léger état fébrile puis revient à un état sain. Jenner tente ensuite de lui inoculer la variole : l'enfant ne développe pas la maladie. Il renouvelle l'expérience qui est de nouveau un succès.

Né en 1822, Louis Pasteur va marquer son siècle dans les domaines de l'immunologie, la microbiologie, la médecine. Au cours de ses travaux, il étudiera une maladie qui atteint les vers à soie, ce qui lui permettra de comprendre un certain nombre de mécanismes liés à la contagion et d'utiliser l'hygiène pour prévenir de cette pathologie. Pasteur se retrouve alors, de fil en aiguille à travailler sur les maladies contagieuses qui atteignent les animaux et les humains.

C'est ainsi qu'il a été amené à travailler sur l'anthrax, maladie causée par le bacille du charbon. Il découvre grâce à ses observations au microscope, que la maladie est directement liée à la bactérie.

En étudiant et en cultivant par la suite la bactérie du choléra, il réussit à en atténuer la virulence (*aptitude de la bactérie/germe/micro-organisme à se multiplier dans l'organisme hôte*). Les volailles sur lesquelles il administre la souche de choléra atténuée ne développeront pas la maladie et y survivront : le terme et l'idée de la vaccination au sens moderne fait alors son apparition. En 1881, Pasteur énonce le principe de la vaccination : inoculer « des virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle ».

Après avoir mis au point un autre vaccin animal atténué contre la maladie du charbon qui décimait les troupeaux ovins et bovins, Pasteur oriente ses recherches vers la vaccination humaine. Il réussit à isoler, purifier et inactiver la souche de l'agent contagieux de la rage : il met alors au point le premier vaccin humain à virus atténué.

Pasteur et ses contemporains parviennent à instaurer une méthode reproductible de fabrication de vaccin atténué sur une multitude de souches bactériennes différentes. Ce sont les initiateurs des vaccins fabriqués en laboratoire.

Les scientifiques poursuivent leurs recherches et démontrent que les maladies de la diphtérie et du tétanos sont développées par les toxines sécrétées des bacilles. Ils découvrent également que le corps se protège de la maladie en fabriquant des anticorps. Tout cela ouvre la voie à la production de vaccins contenant des anatoxines (*des toxines modifiées pour leur faire perdre leur toxicité*). C'est ainsi qu'en 1920 naissent les premiers vaccins contre la diphtérie et le tétanos. Parallèlement, les recherches scientifiques découvrent le moyen de fabriquer un vaccin en tuant le pathogène de la maladie en question : il s'agit de l'inactivation. Ainsi naissent les vaccins contre la tuberculose et la typhoïde.

Durant la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, les progrès dans les méthodes de culture de virus permettent l'émergence de plusieurs vaccins viraux grâce aux techniques de culture cellulaire en milieu synthétique notamment. (1)

Vers la fin du 20^{ème} siècle, les techniques de recombinaison génétique permettent de produire de nouveaux vaccins à des coûts raisonnables comme celui de l'hépatite B développé sur des levures ou des cellules de hamster chinois.

Les progrès réalisés en l'espace de 150 ans de vaccination sont considérables, la production empirique au départ est devenue industrielle et la vaccination qui ne concernait qu'une part minime de la population, touche aujourd'hui le monde entier.

1.2 LES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS

Définition du vaccin : selon l'Organisation Mondiale de la Santé OMS, le vaccin est défini comme une préparation administrée pour provoquer l'immunité contre une maladie en stimulant la production d'anticorps. On trouve dans les vaccins des suspensions de micro-organismes inactivés ou atténués, ou des produits ou dérivés de micro-organismes. L'injection est la voie d'administration la plus courante, mais certains vaccins sont donnés par voie orale ou en pulvérisations nasales. (2)

1.2.1 Les vaccins vivants

Les vaccins vivants atténués sont constitués d'agents infectieux (virus ou bactérie) qui ont perdu leur caractère pathogène : ils créent une infection a minima. Ils induisent une protection immunitaire proche de celle qui fait suite à une infection naturelle : rapide et généralement durable.(3)

Figure 1 : Principe du vaccin vivant atténué (4)

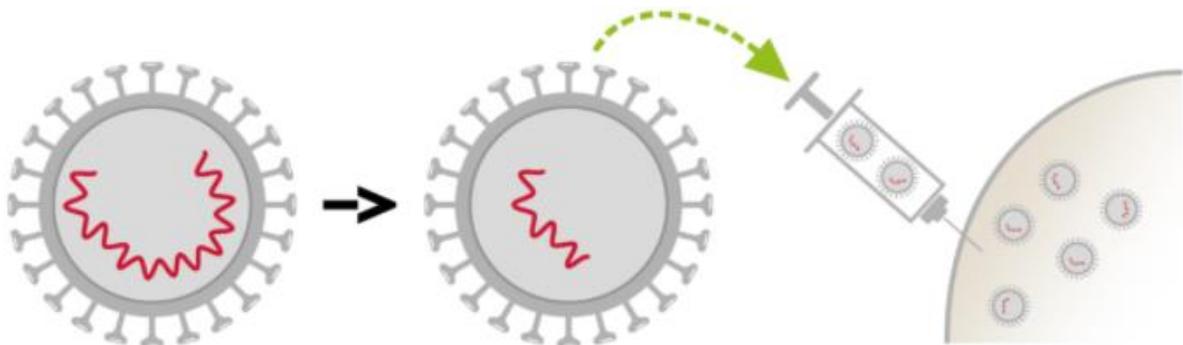


Tableau 1 : Les vaccins atténués

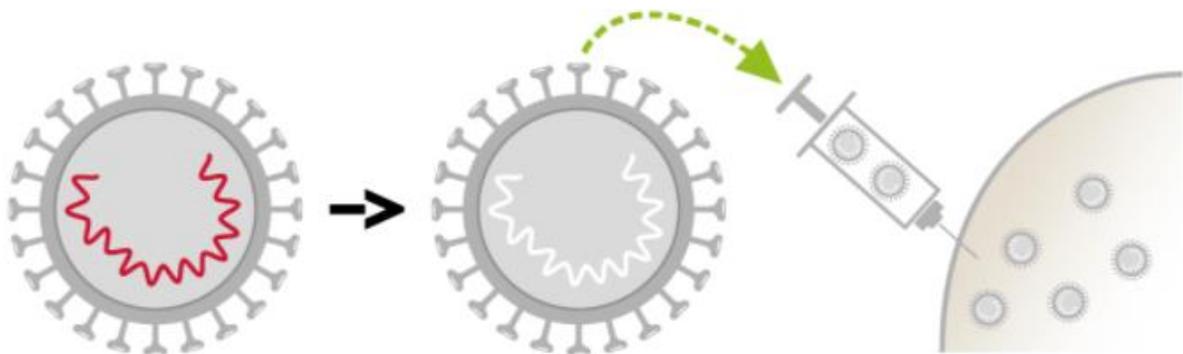
Cible virale	Cible bactérienne
Dengue Fièvre jaune Rougeole, Oreillon, Rubéole Rotavirus Vaccin oral contre la Poliomyélite Varicelle Zona	BCG

1.2.2 Les vaccins inactivés

Contrairement aux vaccins vivants, les vaccins inactivés ou inertes sont des vaccins qui ont perdu tout pouvoir infectant par procédé physico-chimique. Ils sont donc exempts de tout risque infectieux. Les vaccins inactivés peuvent être divisés en deux groupes :

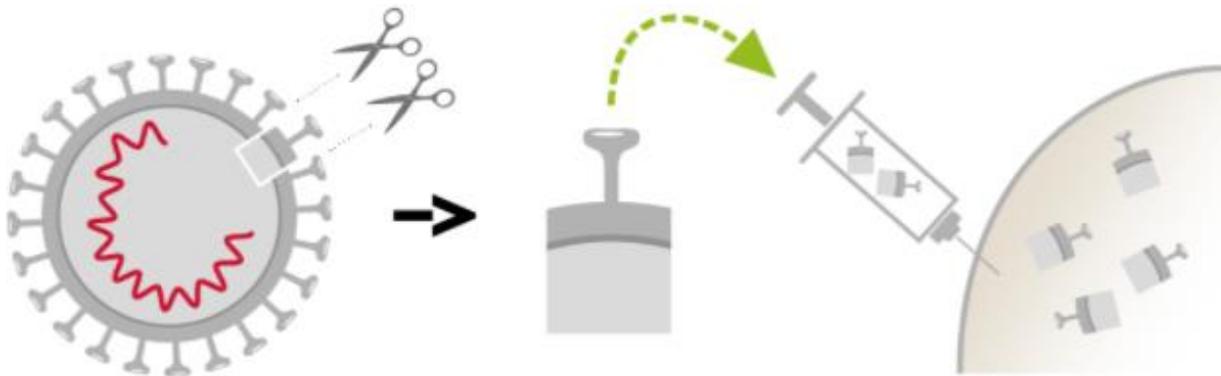
- Les vaccins à germes entiers, contenant les corps bactériens ou les particules virales dans leur totalité

Figure 2 : Principe du vaccin entier inactivé (4)



- Les vaccins sous-unitaires, constitués d'antigènes susceptibles d'induire une réponse immunitaire. Les antigènes se divisent en :
 - Antigènes de surface ou virions fragmentés
 - Toxines « détoxifiées » ou anatoxine
 - Antigènes capsulaires polysaccharidiques

Figure 3 : Principe des vaccins sous-unitaires (4)



Les vaccins polysaccharidiques, c'est-à-dire qui contiennent des polysaccharides capsulaires de bactérie peuvent être non conjugués ou conjugués. Les polysaccharides conjugués sont des polysaccharides qui ont été couplés à une protéine porteuse ce qui leur permet d'être plus immunogènes. On peut citer comme exemple le vaccin contre le HiB ou le polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) de surface qui est conjugué à une anatoxine tétanique pour obtenir une immunogénicité très grande.

Figure 4 : Principe du vaccin conjugué (4)

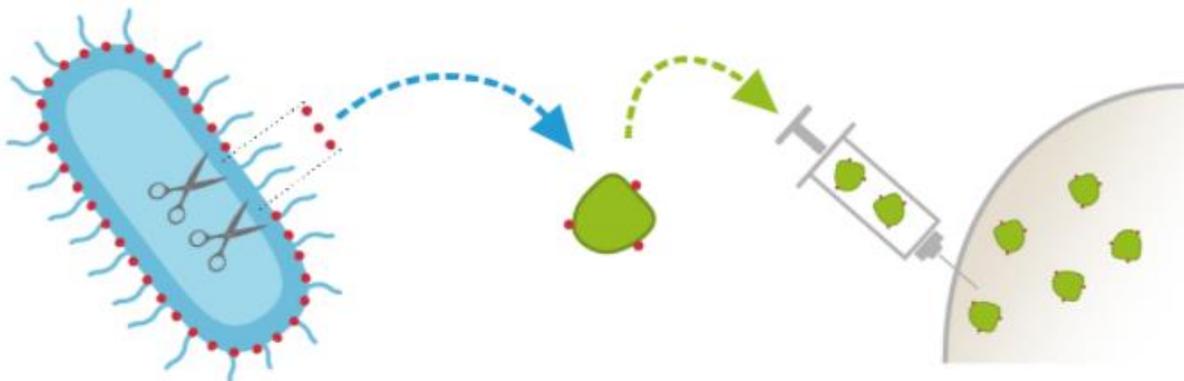


Tableau 2 : Les vaccins inactivés

Vaccin à cible virale		Vaccin à cible bactérienne	
Entiers	Sous-unitaires	Entiers	Sous-unitaires
Encéphalite japonaise Encéphalite à tiques Grippe Hépatite A Poliomyélite Rage	Hépatite B HPV	Choléra Leptospirose	Toxine inactivée : Diphthérie Tétanos Polysaccharides capsulaires non conjugués : Méningocoques A-C et A-C-Y-W135 Pneumocoques 23 valences Typhoïde Polysaccharides capsulaires conjugués : Haemophilus influenzae b Méningocoques C et A-C-Y-W135 Pneumocoques 13 valences Protéines : Coqueluche acellulaire Méningocoque B

1.2.3 Les vaccins monovalents/polyvalents et combinés

Les vaccins monovalents immunisent contre un seul agent pathogène, alors que les vaccins polyvalents immunisent contre plusieurs sous-types d'un même virus ou bactérie. C'est par exemple le cas des vaccins contre les infections à pneumocoque Prevenar 13® et Pneumo 23® qui contiennent des antigènes de plusieurs sous-types de pneumocoques, immunisant respectivement contre 13 et 23 sérotypes différents.

Il existe également des vaccins combinés (ou en association) qui renferment des antigènes de plusieurs agents infectieux différents. Par exemple, le vaccin ROR protège contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.

1.2.4 Vaccins à ADN et ARN

De nouveaux vaccins sont élaborés par génie génétique (vaccins vivants ou vaccins sous-unitaires).

La vaccination utilisant des acides nucléiques (ADN et ARN) s'est développée au cours des dernières décennies. Elle représente une méthode prometteuse et particulièrement attractive pour prévenir ou guérir des maladies infectieuses ou cancéreuses. Cette approche a suscité un regain d'intérêt mondial au cours de ces dernières années, suite aux progrès réalisés dans la compréhension du système immunitaire humain.

Les vaccins à base d'acides nucléiques reposent essentiellement sur deux types de molécules, ADN et ARN messager (ARNm), qui, lorsqu'elles sont injectées chez un individu, permettent la synthèse de la protéine immunogénique.

La principale différence entre les vaccins à ADN et à ARNm réside dans le compartiment cellulaire où ces molécules doivent parvenir pour être actives. Les difficultés communes rencontrées afin de rendre ces vaccins efficaces sont le franchissement de la barrière cellulaire par les acides nucléiques pour pénétrer à l'intérieur de la cellule, et la nécessité d'augmenter leur immunogénicité. (5)

Les vaccins peuvent être produits à l'aide des mêmes composants de base. La fabrication de plusieurs vaccins peut avoir lieu dans une même structure réduisant de manière drastique à la fois les coûts et le temps de production. Leur fabrication reposant sur des procédés de nature chimique et pas biologique, leur production à large échelle s'en trouve grandement facilitée. (6)

Un des éléments déterminants du choix des futurs vaccins, outre évidemment leur efficacité, sera leur capacité à être produits rapidement et à bas coût, ce qui est le cas pour les vaccins à ARN et ADN.

En conclusion, l'objectif de tout vaccin est d'induire une réponse immunitaire protectrice, spécifique d'un agent infectieux donné, en produisant des anticorps et en induisant certains composants cellulaires. Un vaccin doit posséder trois grandes caractéristiques qui dépendent de la composition du vaccin en lui-même :

- être efficace : induire une mémoire immunitaire et une protection durable ;
- présenter une grande sécurité d'emploi ;
- être facile à administrer en termes de modalité et de nombre d'administration (7)

1.3 SANTE PUBLIQUE

1.3.1 Quel est l'intérêt de vacciner les enfants ?

À la naissance, le système immunitaire, totalement vierge ne dispose d'aucune défense efficace préétablie. Seuls les anticorps de la mère protègent le nouveau-né, mais ils ont une durée de vie limitée à quelques semaines et le système immunitaire de l'enfant doit apprendre à fabriquer lui-même ses propres anticorps. Ses défenses ne s'acquièrent que lentement lors de la première rencontre avec une infection, particulièrement chez les nouveau-nés au système immunitaire encore immature. Elles apparaissent trop tard pour empêcher la survenue de cette première infection, et ne servent qu'à en abrégier la durée ou à en limiter la sévérité. Lors d'une deuxième ou des futures rencontres avec l'agent responsable de la maladie, ces défenses enregistrées dans la mémoire vive du disque dur immunitaire, s'activeront immédiatement et déclencheront en quelques heures un puissant arsenal préprogrammé capable d'intercepter ou de détruire rapidement l'agent infectieux et d'empêcher sa diffusion dans l'organisme. Les vaccinations administrées lors de la petite enfance permettent ainsi de constituer « artificiellement » chez les enfants ce capital de mémoire immunitaire, transformant un système immunitaire vierge en un système expérimenté, doté de remarquables propriétés de défense. Cette stratégie permet à l'organisme de l'enfant de ne pas payer la constitution de cette mémoire au « prix » d'une infection parfois sévère. (8)

La vaccination a pour la grande majorité une double dimension de protection : individuelle et collective.

Au-delà de sa propre protection, la personne vaccinée va, le plus souvent, également contribuer à protéger d'autres personnes qu'elle-même. En effet, la vaccination évite la multiplication de

l'agent pathogène chez la personne vaccinée. Elle agit également, vis-à-vis du reste de la population, comme une barrière contre l'agent pathogène, en interrompant la chaîne de transmission. Plus la population est vaccinée, plus on réduit la circulation de la bactérie ou du virus concerné.

1.3.2 Eradication de la variole

Avant son éradication, la variole tuait, en moyenne, un dixième des personnes atteintes et en rendait beaucoup d'autres infirmes ou défigurées pour le reste de leur vie. En 1967, le « programme global intensifié d'éradication » fut lancé. A cette période, la variole était encore endémique dans 42 pays et le nombre de cas annuels dans le monde était évalué à 2,5 millions environ. (9)

L'année 2020 marque officiellement les 40 ans de l'éradication de la variole. Déclarée officiellement éradiquée en 1980, elle est la première maladie à avoir été combattue par des actions concertées et ciblées à l'échelle mondiale.

Cette réussite a été rendue possible grâce à la collaboration de pays à travers le monde, qui ont pu recourir aux structures de l'OMS.

1.3.3 Eradication de la poliomyélite

Au début des années 1900, la poliomyélite était une maladie présente dans le monde entier, entraînant la paralysie de centaines de milliers de personnes chaque année. En 1950, deux vaccins efficaces contre la maladie avaient été mis au point. Cependant, dans certaines régions du monde, la vaccination n'était pas encore assez répandue pour freiner la propagation de la poliomyélite, en particulier en Afrique. Dans les années 1980, les pays du monde entier ont uni leurs efforts pour éradiquer la poliomyélite de la planète.

Depuis de nombreuses années et plusieurs décennies, la vaccination contre la poliomyélite, réalisée au moyen de visites de vaccination systématique et de campagnes de vaccination de masse, a été menée dans tous les continents. Des millions de personnes, principalement des enfants, ont été vaccinées et en août 2020, le continent africain a été certifié exempt de poliomyélite, rejoignant ainsi toutes les autres régions du monde à l'exception du Pakistan et de l'Afghanistan, où la poliomyélite n'a pas encore été éradiquée. (10)

C'est pourquoi les vaccins sont des médicaments d'une importance capitale pour la santé de tous, car ils permettent d'éviter un très grand nombre de maladies et d'épidémies (ou d'en limiter les effets (SARS Covid19). La vaccination représente l'un des plus grands succès de la santé publique : selon l'OMS, 2 à 3 millions de vies sont sauvées chaque année grâce à cet acte simple de prévention. (11)

2. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DU VACCIN

2.1 CYCLE DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT DU VACCIN

En tant que médicament immunologique, les vaccins doivent au regard des réglementations en vigueur, suivre les mêmes phases d'évaluation qu'un médicament conventionnel.

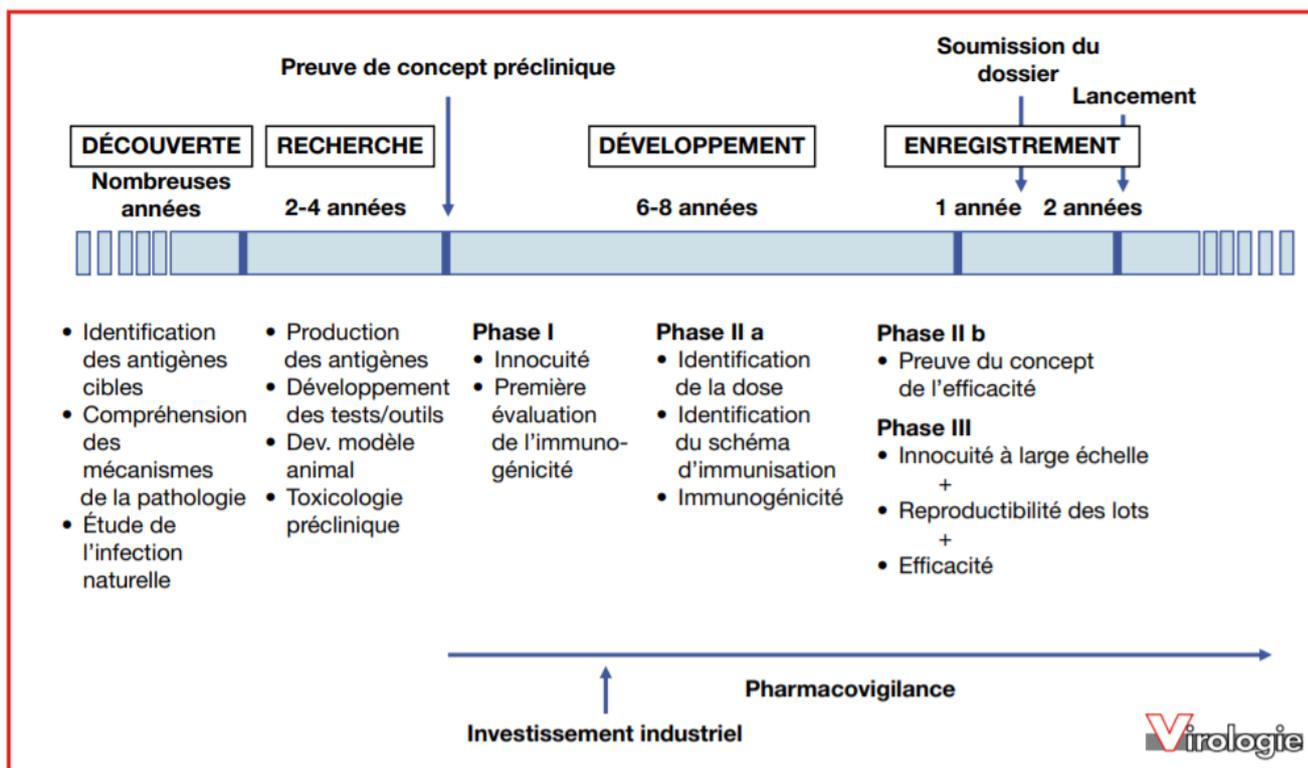
- Une phase préclinique qui comporte des études pharmacologiques et toxicologiques. Celle-ci permettra de déterminer le profil de tolérance, l'innocuité et l'immunogénicité sur différentes espèces animales en utilisant les mêmes voies d'administration que chez l'humain.
- Une phase clinique divisée elle-même en quatre phases (I, II, III, IV) qui portent sur des études effectuées directement sur l'humain.

Les phases ont des objectifs différents, qui permettront à terme de déterminer les caractéristiques de la réponse immune, l'interaction avec d'autres vaccins, le schéma de vaccination, la tolérance, l'efficacité protectrice du vaccin et la reproductibilité des lots lors de la production à grande échelle.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est alors délivrée qu'à la fin de la phase III à la suite d'une évaluation du rapport bénéfice/risque présenté par le vaccin.

La phase IV concerne les études réalisées après l'obtention de l'AMM et vise à surveiller au long terme les éventuels effets indésirables du médicament.

Figure 5 : Cycle de recherche et développement du vaccin (12)



2.2 LA PRODUCTION D'UN VACCIN

La mise au point d'un vaccin est un processus complexe. Les vaccins sont produits dans des milieux de culture principalement d'origine animale ou de synthèse apportant les nutriments nécessaires à leur développement, contrairement aux autres médicaments qui suivent des schémas de production chimique plus facilement reproductibles. Il faut de 6 à 36 mois pour produire un vaccin contre quelques semaines pour un médicament d'origine chimique.

Il existe une grande variabilité dans le processus de fabrication liée à l'origine biologique de la substance active. Le temps de fabrication du vaccin comprend également l'analyse de chaque lot de vaccin à chaque étape de sa fabrication et certains contrôles qualité sont réitérés par différentes autorités du monde entier (à noter que 70% des temps de production sont consacrés aux contrôles qualité du vaccin).

2.2.1 Production de la substance active

Il s'agit ici de produire l'antigène capable d'induire la réponse immunitaire chez le patient. Qu'il soit sous unitaire, à germe entier vivant ou inactivé, chaque type de vaccin est produit de manière spécifique. Toutefois leur fabrication suit, en général, les mêmes étapes :

- Constitution de la banque de germes

Point de départ du procédé, la banque de germes regroupe des virus ou des bactéries qui doivent garder des propriétés constantes afin de garantir des vaccins de qualité. Le germe doit être très bien caractérisé, notamment sans aucune mutation.

- Culture de bactérie, virus, ou cellules

Il faut parfaitement maîtriser les paramètres de la culture comme la durée, la température, la pression, la composition du milieu de culture, le nombre de germes, l'aération, etc. Certains milieux de multiplication sont constitués de cellules, certaines cultures se font sur des œufs de poule (grippe, fièvre jaune).

- Récolte

Cette opération consiste à extraire l'antigène que l'on a produit, du milieu de culture.

- Purification / concentration

Cette opération consiste à enlever toute impureté de la substance et à la concentrer grâce à des procédés physiques (centrifugation par exemple).

- Inactivation / détoxification

L'inactivation par la chaleur et/ou par des agents chimiques comme le formaldéhyde permet de supprimer le pouvoir pathogène tout en gardant les propriétés immunologiques.

- Fabrication des valences

Cette étape consiste à rassembler les substances antigéniques actives en un seul composé, par exemple les vaccins tétravalents contre les sérogroupes A, C, W et Y du méningocoque (vaccin contre la méningite).

2.2.2 Mise sous forme pharmaceutique

La mise sous forme pharmaceutique permet d'avoir le produit final, qui sera proposé en pharmacie.

- Assemblage des valences

Les valences sont associées comme par exemple pour le vaccin DTCP (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Poliomyélite)

- Formulation

Des adjuvants et des stabilisants peuvent être ajoutés :

- les adjuvants : servent à améliorer l'efficacité et augmenter la réponse immunitaire
- les stabilisants améliorent la stabilité du composé.
- des conservateurs peuvent être aussi utilisés dans les présentations multidoses

- Répartition / remplissage

La solution est introduite dans un flacon ou seringue de manière stérile

- Lyophilisation

Cette étape permet de retirer l'eau dans un produit en le transformant en poudre, ce qui assure une meilleure stabilité et donc une meilleure conservation.

- Emballage / conditionnement

Cette étape consiste en l'étiquetage et la mise en boîte sous forme de lots qui représentent un ensemble homogène de fabrication de doses, selon les exigences réglementaires.

- Libération du lot

L'assurance qualité confirme que le produit a été fabriqué et testé conformément aux procédures en vigueur. L'autorité réglementaire de chaque pays donne l'autorisation de distribuer le produit.

- Transport

Les vaccins sont distribués dans les pharmacies, hôpitaux, centre de vaccination, etc ... tout en respectant la chaîne du froid qui permet de conserver le vaccin.

Figure 6 : Les principales étapes de fabrication du vaccin (13)



PARTIE 2 : LA QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DU VACCIN

1. CONTEXTE REGLEMENTAIRE

Pour encadrer et contrôler produits de santé, en particulier les vaccins, les gouvernements de nombreux pays ont créés leurs agences nationales, ayant comme mission d'évaluer et d'inspecter la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit et donc de garantir la sécurité du patient.

1.1 LES AGENCES SANITAIRES

La principale mission des agences réglementaires est de garantir la sécurité des produits de santé destinés à l'Homme. Elles évaluent la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces produits de santé en effectuant des inspections sur les sites fabricants. Les sites sont inspectés en opposant le système qualité interne aux bases réglementaires publiées par les agences.

Ces inspections ont pour but de mesurer et vérifier le niveau du système qualité du site inspecté.

Des agences réglementaires de santé sont présentes dans la majorité des pays du monde. On peut notamment citer parmi les plus importantes : la FDA aux Etats-Unis, le PMDA au Japon, l'EMA pour l'Europe, l'ANSM en France, etc...

Chaque agence doit répondre des textes législatifs en vigueur dans son pays.

1.1.1 ANSM

L'ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé est l'agence sanitaire française. Sa mission principale est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et plus généralement tous les produits de santé destinés à l'homme. Elle est aussi l'autorité unique nationale en matière de régulation des recherches biomédicales.

1.1.2 EMA

European Medicines Agency : Basée à Amsterdam depuis 2019, elle est principalement responsable de l'évaluation scientifique des demandes européennes d'autorisation de mise sur

le marché pour les médicaments innovants issus des biotechnologies ou autres procédés de haute technologie (procédure européenne de demande d'AMM centralisée).

1.1.3 FDA

Food and Drug Administration : c'est l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis

1.2 LES TEXTES REGLEMENTAIRES

1.2.1 Les BPF (14)

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme suit : « elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (15)

Il s'agit d'un texte de loi, opposable lors des inspections des autorités compétentes en industrie pharmaceutique. Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini.

Les BPF sont un élément clé de l'assurance qualité car elles permettent de garantir que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité. Les BPF donnent des objectifs à atteindre en termes de qualité mais elles ne donnent pas les moyens de les atteindre. Ces moyens sont laissés à l'appréciation des industriels.

Les BPF sont composées de 4 parties :

- Partie 1 : Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain,
- Partie 2 : Les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments,
- Partie 3 : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.
- Partie 4 : Guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante

Des lignes directrices et annexes sont également présentes pour compléter ces chapitres. La ligne directrice LD 1 présente les exigences nécessaires pour la fabrication des médicaments stériles (dont le vaccin qui est un produit aseptique, apyrogène, aparticulaire).

1.2.2 ICH et guideline ICH

Les ICH (International Council for Harmonisation) constituent un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain. Il a pour objectif de développer les règles communes au niveau des 3 régions mondiales : Union Européenne, Etats-Unis, Japon. Le comité émet des lignes directrices (guideline) dans 4 domaines :

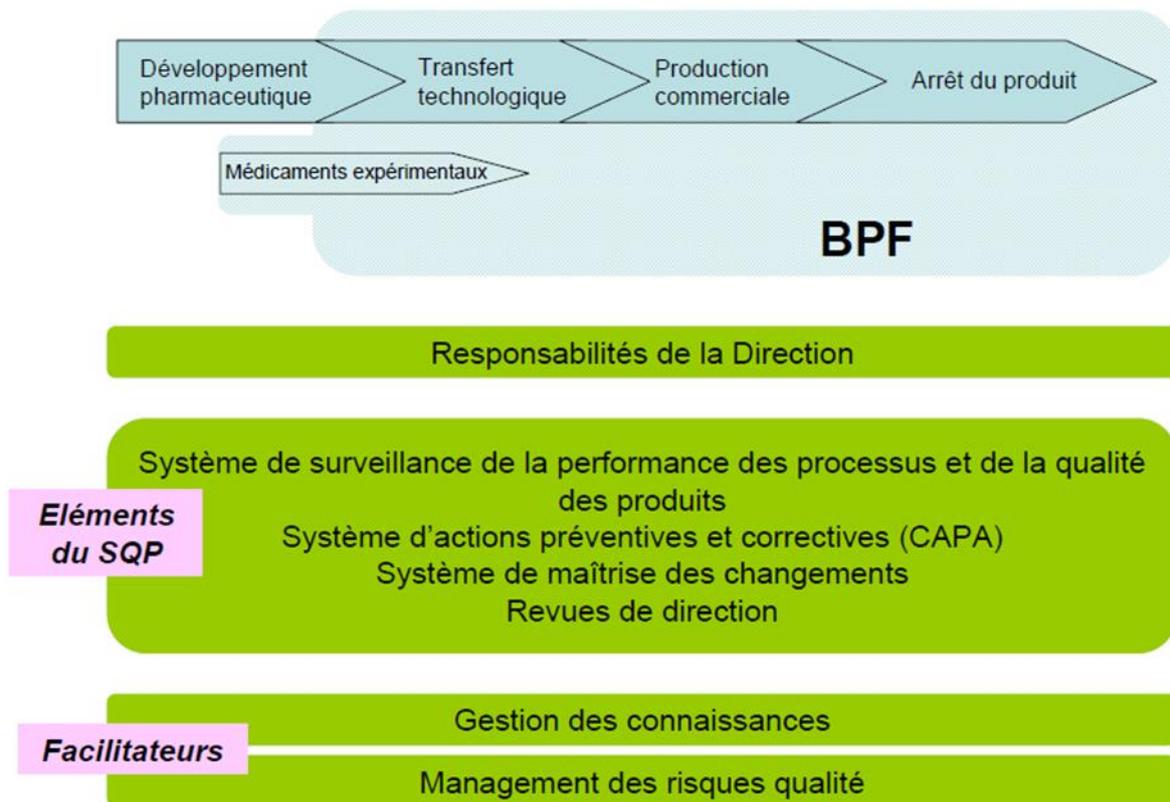
- Q : Qualité
- S : Sécurité
- E : Efficacité
- M : Multidisciplinaire

Ces lignes directrices sont des recommandations, et il est conseillé que les laboratoires pharmaceutiques les appliquent lors du développement ou de la fabrication de leurs médicaments.

Au début des années 2000, ICH ont perçu la nécessité de définir une nouvelle approche qualité en production pharmaceutique : c'est la création des lignes directrices ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10.

- ICH Q8 est liée au développement pharmaceutique. Elle précise les informations nécessaires dans les dossiers d'enregistrement pour démontrer la connaissance des facteurs influençant la qualité du produit (Quality by Design)
- ICH Q9 décrit le management du risque et des exemples d'outils possibles pour cette évaluation.
- ICH Q10 propose un système de management permettant d'orienter et de contrôler un site pharmaceutique en matière de qualité. La mise en application des recommandations de l'ICH Q10 devrait permettre d'assurer la fabrication du produit ayant la qualité requise, d'établir et maintenir un état de contrôle et de surveillance pour la performance des processus et la qualité des produits, et de faciliter l'amélioration continue. (16)

Figure 7 : Modèle de système de management de la qualité (SQP) selon ICH Q10 (16)



1.2.3 ISO (17)

L'ISO (Organisation Internationale de Normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale et indépendante.

L'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux.

La norme ISO 9001 donne les exigences organisationnelles requises pour l'existence d'un système de gestion de la qualité.

Elle fournit aux entreprises un cadre qui permet une approche systémique de la gestion de leurs processus de façon à produire régulièrement des produits (et des services) qui répondent aux attentes de leurs clients.

1.3 DOSSIER AMM

1.3.1 Historique (18)

Le désastre du Thalidomide a engendré la nécessité de construire une législation commune à plusieurs pays en matière de médicaments. Le Thalidomide était un médicament utilisé durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséeux, en particulier chez les femmes enceintes. Or il a été découvert qu'il provoquait de graves malformations congénitales, notamment l'atrophie des membres. Ces effets tératogènes furent au cœur d'un scandale sanitaire qui aboutit au retrait du médicament du marché mondial à partir de 1961. À la suite de ce désastre, la commission européenne a décidé de mettre en place un système d'autorisation préalable à toute commercialisation d'un nouveau médicament en Europe.

L'industrie, à l'époque, était de plus en plus internationale et à la recherche de marchés mondiaux, mais la divergence de techniques de fabrication au sein des pays est telle que l'industrie avait jugé nécessaire de reproduire des méthodes de contrôle, afin de commercialiser des nouveaux médicaments à l'international.

Lors des premières conférences ICH, il a été décidé que les thèmes à harmoniser dans les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché seraient l'efficacité, la sécurité et la qualité, afin de refléter les 3 critères qui sont la base de l'approbation des médicaments.

1.3.2 Contenu du dossier AMM

Toutes les procédures et méthodes utilisées pour la fabrication et le contrôle de la substance active et du produit fini doivent être suffisamment détaillées afin d'être reproduites lors des contrôles réalisés à la demande de l'autorité compétente. Toutes les procédures d'analyse sont qualifiées et validées. Les résultats des études de validation sont fournis.

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage officiel opposable publié par le Conseil de l'Europe. Il regroupe les substances actives autorisées depuis un certain temps en Europe, les excipients, les méthodes, les formes pharmaceutiques pour la fabrication des médicaments. Il existe une pharmacopée pour chaque pays (Pharmacopée chinoise, Pharmacopée américaine USA = USP, Pharmacopée japonaise, etc.). La Pharmacopée définit les critères de pureté des substances actives ou des préparations, milieux et solutions, entrant dans la fabrication des

médicaments (à usage humain et vétérinaire) ainsi que les méthodes d'analyses pour leur contrôle.

Elle est constituée de différentes monographies. Chaque monographie est un ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique.

Toutes les monographies de la Pharmacopée européenne sont applicables à l'ensemble des Etats membres. Si d'autres substances sont utilisées, chaque Etat membre peut exiger le respect de sa propre pharmacopée (pharmacopée française, belge, etc.).

Afin de permettre la commercialisation du médicament, les industriels doivent donc respecter les critères demandés dans les pharmacopées des pays concernés. Les pharmacopées pouvant différer sur certains éléments, les industriels doivent s'assurer que leur procédé de fabrication de médicament soit robuste et respecte les spécifications demandées (exemple : le critère sur la pureté antigénique du vaccin contre le tétanos est différent dans la pharmacopée Européenne et Chinoise).

2. SYSTEME QUALITE D'UN SITE DE PRODUCTION DU VACCIN – L'EXEMPLE DE SANOFI PASTEUR A MARCY L'ETOILE

2.1 DEFINITIONS

2.1.1 La qualité

La qualité est un concept large, dont la définition n'est pas unique. Les définitions du dictionnaire Larousse sont multiples : (19)

- « Aspect, manière d'être de quelque chose, ensemble des modalités sous lesquelles quelque chose se présente »
- « Ensemble des caractères, des propriétés qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on en attend »
- « Ce qui rend quelque chose supérieur à la moyenne »

Selon la norme ISO 9000:2015, la qualité est « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un objet, service, ou processus à satisfaire des exigences ».

Globalement, la qualité s'organise autour d'un ensemble cohérent d'actions, qu'une entreprise va mettre en place pour atteindre ses objectifs de satisfaction client.

2.1.2 L'approche gestion de la qualité

La gestion de la qualité est un choix stratégique à toute entreprise, qui est définie dans la politique qualité de l'entreprise :

- Avoir des objectifs précis, et nommer les responsables « qualité » (c'est le management de la qualité)
- Faire des choix de production pour atteindre les objectifs (se donner les moyens : c'est la planification de la qualité)
- Former, sensibiliser le personnel à la démarche qualité (c'est la maîtrise de la qualité)

- S'assurer que la qualité obtenue répond bien aux exigences. Si ce n'est pas le cas, il faut mettre en place des actions pour éviter que cela ne se reproduise (c'est l'assurance de la qualité)
- Mettre en place des dispositifs et des méthodes pour s'améliorer (c'est l'amélioration continue)

2.2 SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE

L'adoption d'un système de management de la qualité relève d'une décision stratégique de l'entreprise afin d'aider à améliorer ses performances globales.

Les systèmes de management de la qualité sont fondés sur la norme ISO 9001. C'est la seule norme de la famille ISO 9000 sur laquelle les entreprises peuvent être certifiées.

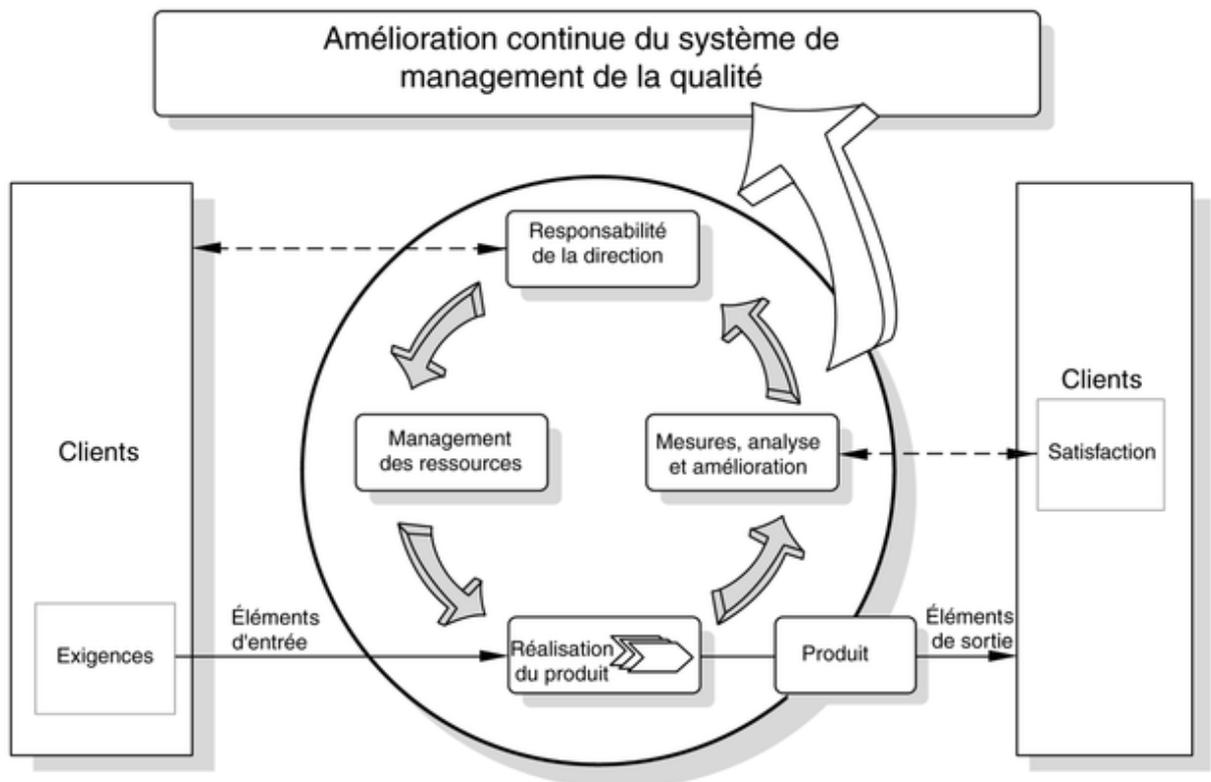
En mettant en œuvre un système de management de la qualité, l'entreprise vise à :

- Fournir des vaccins conformes aux exigences et réglementations en vigueur
- Prendre en compte les risques et opportunités associés aux objectifs de l'entreprise
- Démontrer la conformité aux exigences spécifiées

Les sept principes du management de la qualité sont : (20)

- Orientation client
- Leadership
- Implication du personnel
- Approche processus
- Amélioration
- Prise de décision fondée sur des preuves
- Management des relations avec les parties intéressées

Figure 8 : Schématisation du système de management de la qualité (21)



2.2.1 Orientation client

Le principal objectif du management de la qualité est de satisfaire aux exigences des clients et de s'efforcer d'aller au-delà de leurs attentes. Le client principal des industries pharmaceutiques est le patient.

L'orientation client permet d'obtenir des résultats :

- Economique : la réponse est plus rapide, adaptée
- Organisationnel de l'entreprise : utilisation des ressources adéquates aux attentes
- De fidélisation du client : le client satisfait est fidèle.

2.2.2 Leadership

Ce principe s'adresse à la direction. La direction va montrer son implication et son engagement, en instaurant une politique qualité, dans laquelle des objectifs réalisables et motivants seront fixés.

La direction, peut par la mise en place :

- d'une politique qualité, montrer son implication dans ce système et s'assurer que toutes les parties de l'entreprise comprennent la démarche et les finalités et y adhèrent.
- d'objectifs qualité, intégrer et responsabiliser toutes les parties de l'entreprise (de l'opérateur de production, au responsable de services de production).

Le leadership consiste donc à établir la finalité et les orientations de l'entreprise. Il doit créer et maintenir un environnement interne dans lequel les personnes peuvent pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs.

2.2.3 Implication du personnel

Un personnel compétent, habilité et impliqué à tous les niveaux de l'entreprise est essentiel pour améliorer sa capacité à créer et fournir de la valeur.

Le personnel étant le moteur de l'entreprise, il faut que son implication soit totale. Il doit être motivé, engagé et fier de son travail et de son appartenance à l'entreprise. L'importance de son rôle et de sa contribution à atteindre les objectifs et à contribuer à l'amélioration continue doit être mise en avant.

Le principe de l'implication du personnel est directement lié au leadership. Le leadership détermine l'implication via les outils, les matériels, l'environnement, la reconnaissance, la formation et le développement... qu'il apporte au personnel.

2.2.4 Approche processus

Un processus est un « ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie ».

Il existe plusieurs types de processus :

- Les processus opérationnels qui permettent la réalisation du produit,
- Les processus de support qui apportent les ressources et les soutiens aux processus opérationnels,
- Les processus de pilotage via lesquels sont émis les décisions et le management, les décisions du management des ressources (de management ou décisionnels)
- Les processus de mesure qui permettent l'évaluation des résultats.

2.2.5 Amélioration

L'amélioration est essentielle pour qu'un organisme conserve ses niveaux de performance actuels, réagisse à toute variation du contexte interne et externe et crée de nouvelles opportunités.

La méthode Kaizen (fusion des deux mots japonais kai et zen qui signifient respectivement « changement » et « meilleur ») est aussi appelée en français « amélioration continue ». Le Kaizen peut s'apparenter à une philosophie, une mentalité devant être déployée à tous les niveaux de l'entreprise. La bonne mise en œuvre de ce principe passe notamment par :

- une réorientation de la culture d'entreprise
- la mise en place d'outils et concepts comme la roue de Deming (cf paragraphe 2.3)
- la standardisation des processus
- un programme de motivation (système de récompense, satisfaction du personnel ...)
- une implication active du management pour le déploiement de la politique
- un accompagnement au changement

2.2.6 Prise de décision fondée sur des preuves

La prise de décision peut être un processus complexe et elle comporte toujours une certaine incertitude. Elle implique souvent de multiples types et sources de données d'entrée, ainsi que leur interprétation qui peut être subjective. Il est important de comprendre les relations de cause à effet et les conséquences involontaires possibles. L'analyse des faits, des preuves et des données conduit à une plus grande objectivité et à une plus grande confiance dans la prise de décision.

2.2.7 Management des relations

Les parties intéressées ont une influence sur les performances d'un organisme. Des performances durables sont plus susceptibles d'être obtenues lorsque l'organisme gère ses relations avec toutes les parties intéressées de manière à optimiser leur impact sur ses performances. La gestion des relations avec ses réseaux de prestataires et de partenaires a une importance particulière.

2.3 LA QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité assurant la sécurité du patient, en l'occurrence le médicament, sont décrites dans les BPF ou Good Manufacturing Practices (GMP). Les BPF décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place.

Le but de l'industrie pharmaceutique est de produire de façon reproductible un médicament de qualité, et cela passe par des études cliniques et précliniques poussées, une production maîtrisée, dans le but d'obtenir une balance bénéfique / risque suffisante pour satisfaire le patient. Il est possible de décrire un médicament de qualité quand il est :

- Efficace : effet thérapeutique requis et suffisant
- Sûr : la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
- Contrôlé par un système qualité : qui garantit sa reproductibilité.

Tous ces aspects sont renseignés dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui est en quelque sorte la carte d'identité du produit, car il regroupe l'efficacité et la sûreté du médicament (via les essais précliniques et cliniques), et la qualité (via les contrôles mis en place par le fabricant). Eléments qui nous assurent que le médicament est reproductible et de qualité, et que le fabricant a un système qualité efficace.

Selon la norme ISO 9000:2005, l'assurance qualité (AQ) est la partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites. (22)

Toutes activités ou actions ayant une possible influence sur la qualité du médicament doivent être englobées dans le concept d'AQ. L'AQ permet également de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition.

L'AQ vise à garantir la production d'un produit de qualité grâce à la maîtrise de ses processus (actions et activités de l'entreprise). C'est à dire que pour avoir un produit de qualité, il faut maîtriser tous les domaines, de la conception au développement à l'achat de packaging, de matière, mais également l'organisation, le savoir-faire, le matériel et les compétences nécessaires à l'activité.

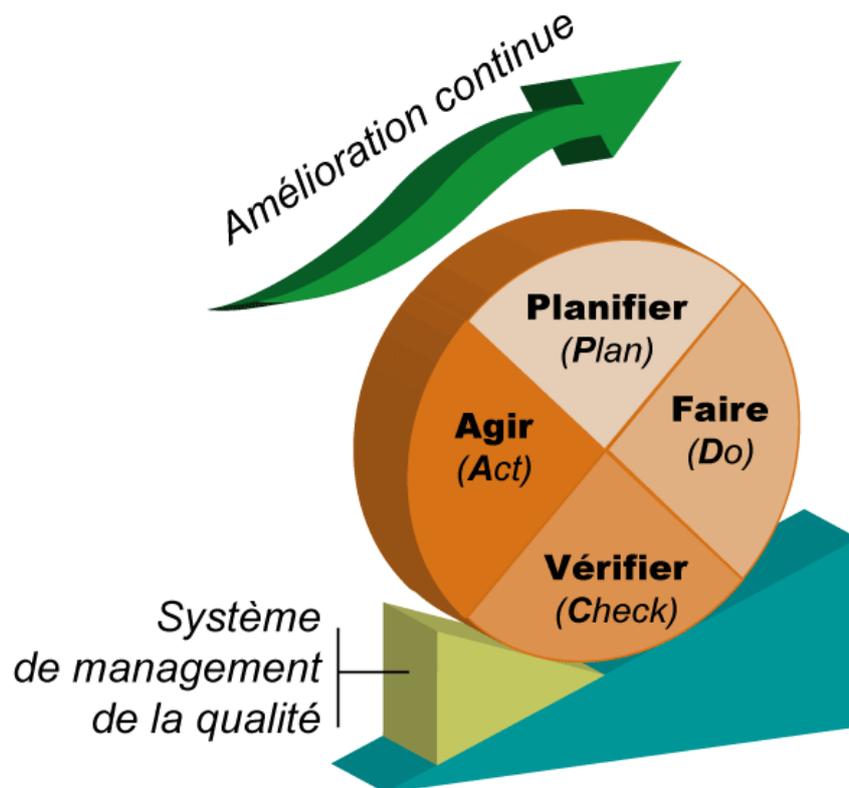
L'industrie pharmaceutique s'appuie sur la roue de Deming ou PDCA (pour « Plan », « Do », « Check », « Act »).

En effet, pour réaliser un produit toujours conforme aux spécifications établies, il est nécessaire de traiter les changements ou problèmes qui pourraient survenir dans une démarche d'amélioration continue.

Il est composé de 4 phases :

- Plan : Préparer, Planifier les actions et les résultats attendus
- Do : Développer, réaliser, mettre en œuvre les actions planifiées
- Check : Comprendre, étudier et vérifier les résultats
- Act : Améliorer, prendre des mesures correctives si besoin ou mettre à jour le standard ou abandonner.

Figure 9 : Le cycle PDCA dans l'amélioration continue du système de management de la qualité (23)



Pour que l'AQ d'une entreprise fonctionne, il faut que l'adhésion et la participation de tous les acteurs soient totales, et cela est fait via une démarche qualité de la direction qui permet de définir une politique et de donner des objectifs à toutes les activités tout en répondant aux exigences réglementaires (BPF, etc.).

2.4 AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE

Le Six Sigma est une méthodologie structurée de gestion de la qualité qui met l'accent sur la réduction de variations, des défauts de processus et l'amélioration de la qualité des produits, processus et des services. Elle s'est développée dans les années 1980 chez Motorola Corporation puis répandu dans les années 1990 par la General Electric Corporation. Il existe d'autres méthodes de gestion de la qualité dont les normes ISO. (24)

Le Six Sigma est une méthode à multiple dimension : stratégique, culturelle et statistique.

Les projets Six Sigma, additionnés à la méthode LEAN (Lean Management : méthode centrée sur la réduction des gaspillages en rationalisant les processus) s'appuient sur différents modules pour assurer la réussite de tout projet : nous illustrerons par la suite la démarche DMAIC.

Le Lean Six Sigma ne s'attaque donc pas à un problème à résoudre, mais plutôt à un processus à améliorer dont les résultats apporteraient à terme un gain financier pour l'entreprise. Ce type de projet est donc conduit en suivant la méthode structurée et rigoureuse du DMAIC qui permet de l'encadrer. Les excellents résultats économiques et opérationnels apportés par cette méthode ont permis de prouver son efficacité dans le monde de l'industrie. (25)

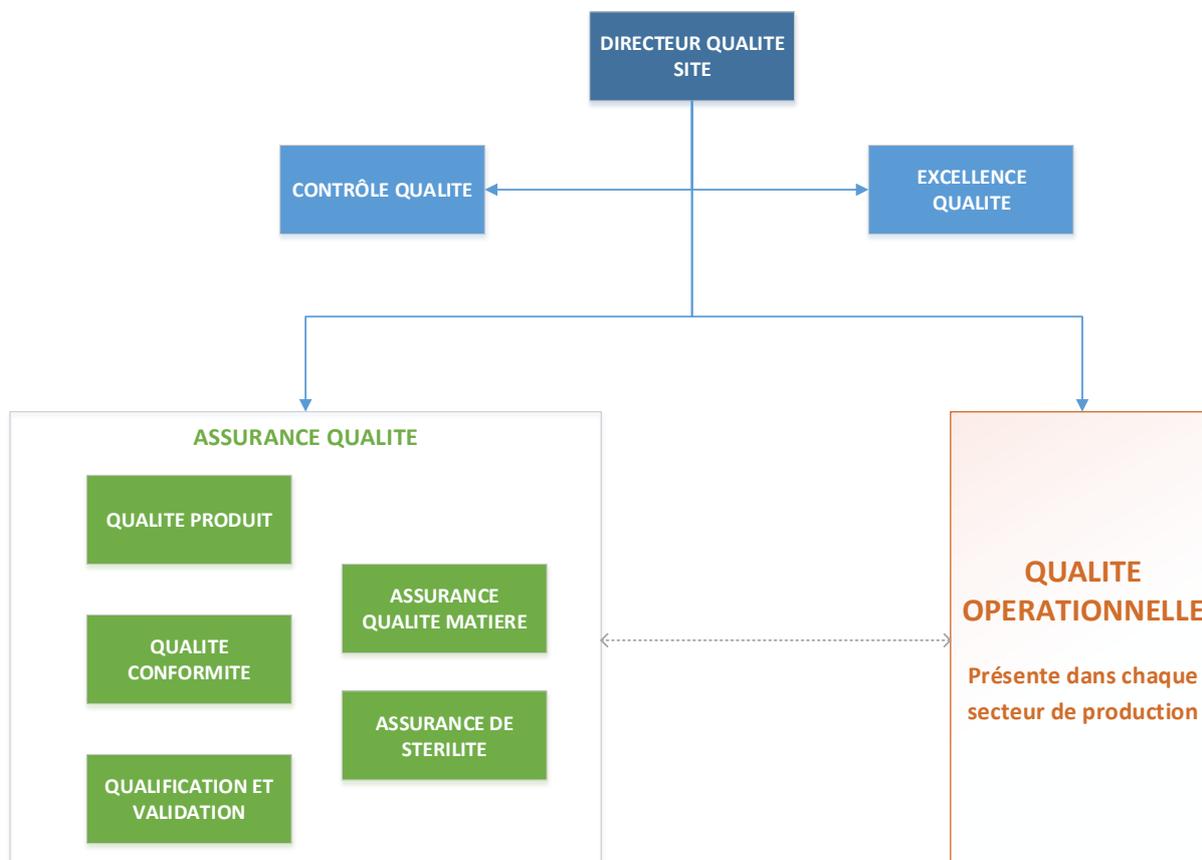
2.5 ORGANISATION DU SYSTEME QUALITE CHEZ SANOFI PASTEUR SUR LE SITE DE MARCY L'ETOILE

Le site de Marcy l'Etoile (Sanofi Pasteur) est le plus grand site au monde dédié à la recherche, au développement et la fabrication de vaccins.

L'organisation mise en place sur le site de production de vaccins de Marcy l'Etoile repose sur les principes généraux de l'ICH Q10.

Le système de Gestion de la Qualité mis en place aux Affaires Industrielles de Marcy l'Etoile vise à démontrer que les vaccins produits sont sûrs et efficaces et qu'ils sont fabriqués, contrôlés, et distribués en conformité avec les réglementations applicables telles que les Bonnes Pratiques de Fabrication et toute autre réglementation liée à la santé publique et en lien avec son dossier AMM.

Figure 10 : Organisation du système qualité sur le site de Marcy d'Etoile



La mission principale des Opérations Qualité du site est de garantir la mise à disposition des patients, en permanence et dans les délais impartis, de produits de qualité, innocuité, et efficacité requise ; en s'assurant qu'ils sont fabriqués, contrôlés, stockés, et distribués en conformité avec les réglementations en vigueur et selon les caractéristiques de chacun des produits.

La production de vaccins selon les standards Qualité les plus élevés et dans le respect des temps de cycle nécessite une organisation qualité appropriée : construite sur des processus qualité définis et des expertises métier, travaillant en réseau par l'intermédiaire d'instances de pilotage favorisant une bonne communication et prise de décision. Elle doit favoriser la proximité au terrain (autrement-dit, lieu de fabrication du vaccin), être concentrée sur la gestion des risques, la prévention et l'amélioration continue.

Pour cela, les fonctions qualité sont organisées en plusieurs entités, en lien direct avec les affaires industrielles (services de production) :

- Entité Contrôle Qualité,
- Entité Excellence Qualité,
- La partie ASSURANCE QUALITE comprenant les différentes entités liées à la qualité du produit, conformité, qualification et validation, l'assurance de stérilité et l'assurance qualité matière
- Entité **Qualité Opérationnelle** : cette entité est présente dans chaque secteur des opérations industrielles (secteur de mise sous forme pharmaceutique, bactériologie, virologie, etc.) : c'est l'entité la plus proche du terrain. Elle garantit que les étapes de fabrication, de contrôle et de logistique des produits, du stade vrac jusqu'au stade produit fini, sont réalisées conformément aux BPF et procédés enregistrés auprès des autorités de santé et selon les procédures en vigueur.

PARTIE 3 : GESTION DES ANOMALIES

1. CONTEXTE

La production de vaccins répond à un enchaînement de procédés complexes, pouvant parfois ne plus répondre à l'attendu. Un système de suivi et vérification est mis en place pour déceler tout événement inattendu pouvant potentiellement impacter la qualité du produit.

Les entreprises pharmaceutiques doivent donc planifier et exécuter un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. Un système efficace de surveillance fournit l'assurance de l'aptitude à fabriquer un produit de qualité attendu et permet d'identifier les secteurs pouvant faire l'objet d'amélioration continue.

Pour ce faire, le site de Sanofi Pasteur a mis en place un processus de gestion des non-conformités.

On entend par non-conformité, tout événement inattendu de type anomalie, OOS/OOT, invalidité, et réclamation fournisseur, qui sont non cohérents vis-à-vis des documents BPF/GMP établis par la société et les exigences réglementaires.

- Les OOS/OOT :

Un OOS est un résultat de contrôle hors spécification (Out Of Spécification) : tout résultat valide se trouvant en dehors des spécifications ou des critères d'acceptabilité.

Un OOT est un résultat atypique (Out Of Trend) : tout résultat analytique conforme aux spécifications ou critères d'acceptabilité, limites d'actions mais différent des résultats habituels ou attendus.

- Les invalidités : les invalidités sont propres aux exercices de qualification & validation. Elles correspondent soit à un événement inattendu dont la cause est immédiatement connue, qui rend les tests ou résultats de qualification & validation non exploitables ; soit au non-respect des critères de validité définis dans les protocoles des exercices de qualification & validation.

Elles doivent être justifiables et vérifiables sur la base de données factuelles.

- Les réclamations fournisseurs : opération lancée par Sanofi Pasteur envers un de ses fournisseurs ou sous-traitants agréés après le constat d'un défaut ou d'une dérive sur un article acheté ou une prestation. Il peut s'agir de demande d'informations, de réclamation avec articles acceptés, ou articles refusés totalement ou partiellement.

- Les anomalies : une anomalie est un évènement inattendu non cohérent vis-à-vis des exigences réglementaires externes et internes, défaut portant sur les systèmes GxP (systèmes liés aux bonnes pratiques de Fabrication, Laboratoire ou Clinique) (26)

Les anomalies sont classées comme "Critique, Majeure ou Mineure" selon une matrice de cotation en se basant sur ICH Q9. La cotation est basée sur la sévérité de l'évènement (la sévérité est basée sur la mesure des conséquences possibles d'un évènement qualité)

Le traitement d'une anomalie doit aboutir à l'identification d'une cause racine, qui est la source de l'évènement inattendu, afin de mettre en place des actions correctrices pour éviter la récurrence d'évènements de même cause.

La démarche des investigations liées à une anomalie peut s'intégrer à une démarche DMAIC.

❖ La démarche DMAIC

Historique : la démarche DMAIC est une méthode d'amélioration continue créée par l'entreprise Motorola à la fin des années 1980. Avec l'augmentation permanente de la complexité des produits demandés par les clients et des processus à mettre en place pour s'assurer de leur réalisation et de leur qualité, il était nécessaire de pouvoir compter sur une méthode fiable et efficace. (27)

Elle comporte cinq étapes qui vont permettre de résoudre les problèmes en entreprise et donc améliorer l'efficacité, la productivité et la qualité du produit.

Elle se base sur quatre grands principes, qui sont :

- Une méthode rigoureuse mettant en œuvre plusieurs outils efficaces,
- Une prise de décision basée sur des mesures précises – des preuves factuelles
- L'implication du personnel et la concentration de l'activité sur la résolution des problèmes
- La satisfaction client / patient.

A partir d'un problème identifié, il va être possible au travers de ces cinq étapes de cibler ses causes possibles, jusqu'à déterminer exactement sa source. Une fois la source établie clairement, elle pourra être traitée et le problème résolu.

Figure 11 : La démarche DMAIC (28)



- **Define – Définir** : cette première étape permet de définir la « charte projet » qui recense plusieurs éléments : la problématique, les personnes concernées, les indicateurs clés et les objectifs à atteindre.
- **Measure – Mesurer** : il s'agit de collecter les informations disponibles à propos de la situation courante pour connaître parfaitement le processus de référence et l'ampleur du problème à résoudre.
- **Analyze – Analyser** : Etudie l'ampleur des défauts, recherche la ou les causes du problème initial. Cette phase met en lumière la source réelle du problème, permettant ainsi de trouver les solutions nécessaires au cours de l'étape suivante.
- **Improve – Innover/Améliorer** : La phase de l'amélioration consiste à rechercher, proposer et faire appliquer des solutions adaptées pour chaque situation. Il s'agit de trouver une ou plusieurs solutions appropriées pour chacune des causes des défauts.
- **Control – Contrôler/vérifier** : les solutions appliquées, il s'agit de suivre l'évolution de la nouvelle situation, analyser les résultats et mesurer leur efficacité.

2. METHODOLOGIE DE RESOLUTION DE PROBLEMES DES ANOMALIES

2.1 DECLARATION DE L'ANOMALIE

Tout témoin d'un évènement inattendu se doit d'alerter sa hiérarchie. Cet évènement inattendu selon sa nature sera traité ou non en anomalie. Cette décision est prise avec la qualité opérationnelle qui évalue l'évènement inattendu en lien avec les équipes de production.

Exemple d'écart qualité entraînant l'ouverture d'une anomalie :

- tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures
- tout écart de traçabilité , non-respect des BPF/cGMP...
- tout écart significatif par rapport au rendement attendu,
- tout écart dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit

Exemple d'écart n'entraînant pas d'anomalie : oubli de traçabilité dont la preuve peut être retrouvée via un système informatisé.

Tout évènement inattendu, dès sa connaissance, doit être déclaré dans le système informatisé approprié. Le déclarant a la responsabilité d'enregistrer l'anomalie dans l'outil. Un numéro séquentiel unique est créé, ce qui assure la traçabilité documentaire.

L'identification du problème est réalisée lors de cette étape. L'outil le plus utilisé est le QQQCCP. Cette méthode utilise une série de questions permettant de décrire au mieux l'évènement. L'utilisation de cet outil assure une reproductibilité et une homogénéité dans le traitement des anomalies au sein du site.

- *Quoi*
Quel est le problème ?
- *Qui*
Qui est concerné par l'évènement ? qui a détecté l'évènement ?
- *Où*
Description des lieux : où est-ce que cela s'est passé ? quel local ? quel poste ?
- *Quand*
Quand est-ce que l'évènement s'est produit ?
- *Comment*
Comment l'évènement a-t-il été détecté ?
- *Combien*
Combien de cas déjà identifiés au moment du constat de l'écart ?
- *Pourquoi*
Pourquoi est-ce un problème ?

Le but est de définir un cadre à la future investigation pour déterminer la cause de l'anomalie.

2.2 CLASSIFICATION

La détermination du niveau de criticité de l'anomalie permet d'évaluer l'impact que peut avoir l'évènement inattendu sur les lots produits. Cette classification est basée sur la sévérité de l'évènement en considérant les critères : produit et système

- Critère produit : est-ce que l'évènement a un impact potentiel ou avéré sur un ou plusieurs lots ? est-ce que ce lot de produit est toujours à la main de l'entreprise ?
- Critère système : existe-t-il une défaillance potentielle ou avérée d'un ou plusieurs systèmes qualité ?

Selon la cotation de ces deux critères, l'anomalie est classifiée selon 3 niveaux : mineure, majeure, critique, définissant l'ordre de priorisation de traitement de ces anomalies.

Tableau 3 : Table de classification des anomalies

	Critère produit	Critère système
Mineur	Pas d'impact sur les lots de produits	Pas de défaillance système qualité ou défaillance potentielle d'un système qualité
Majeur	Impact potentiel ou avéré sur les lots de produit à la main de Sanofi pasteur et/ou impact potentiel sur les lots de produit qui ne sont plus à la main de Sanofi pasteur	Défaillance avérée d'un système qualité ou potentielle de plusieurs système qualité
Critique	Impact avéré sur des produits qui ne sont plus à la main de Sanofi pasteur et/ou Mix-up produit avec défaillance système avéré avec risque patient et/ou évènement concernant un paramètre critique de la détoxification, inactivation du produit	Défaillance avérée de plusieurs système qualité et/ou absence de système qualité et/ou acte de malveillance

La classification de l'anomalie est réalisée sur la base du plus sévère des deux critères.

Exemple : pour un évènement qualité dont le critère produit est majeur et le critère système est mineur, l'anomalie sera classifiée en majeure.

C'est également lors de ces premières étapes que l'équipe d'investigation au sein du service est créée. Les rôles et responsabilités des acteurs sont définis. Ces anomalies sont traitées par :

- Le déclarant, qui est chargé de récolter toutes les informations nécessaires au recueil des faits et à la détermination du niveau de criticité de l'anomalie
- Le représentant qualité opérationnelle qui est garant du respect du processus de traitement des anomalies, conformément aux règles et procédures en vigueur.

2.3 INVESTIGATION ENQUETE CAUSE

La stratégie d'enquête ayant été préalablement définie par le garant qualité au moment de la classification, l'enquête cause peut alors débiter. L'enquête doit être menée de façon approfondie et sans a priori, basée sur une approche scientifique et être documentée de manière complète, claire, concise et vérifiable.

L'enquête doit permettre d'identifier la cause racine de l'évènement qualité ainsi que les éventuels faits aggravants. L'enquête doit permettre de répondre à la question : pourquoi l'anomalie s'est-elle produite ?

Les premières étapes en amont ont permis de cadrer l'investigation. Lors de cette étape (*Analyze – démarche DMAIC*), il s'agit d'analyser plus amplement les hypothèses possibles pour identifier la cause réelle du problème.

Pour cadrer ces investigations, des outils sont utilisables afin de s'assurer de l'exhaustivité des informations.

2.3.1 5 POURQUOI

La méthode des 5 pourquoi a été inventée dans les années 30 par Sakichi Toyoda, fondateur de Toyota.

“La base de l'approche scientifique de Toyota est de se demander 5 fois pourquoi à chaque fois que l'on rencontre un problème... En répétant pourquoi 5 fois, la nature du problème ainsi que sa solution deviennent claires.” (29)

L'objectif est de remonter à la cause racine du problème en allant plus loin que la première explication venue liée au symptôme. En posant plusieurs fois la question « Pourquoi ? » au problème, on retire une à une les couches de symptômes qui mènent à la ou les causes racines.

Il s'agit d'une méthode simple et facile à mettre en œuvre. L'outil permet d'analyser le dysfonctionnement en profondeur grâce à la réitération des questions « pourquoi ».

Une vigilance doit être portée lors de l'utilisation de cet outil : en effet, s'arrêter trop tôt dans les questions « pourquoi » entraîne le risque d'échapper à la réelle cause racine. Dans le cas

contraire, trop de questions entrainerait une enquête trop poussée et donc en dehors du périmètre d'investigation, qui a été défini comme base lors du recueil des faits, par l'équipe enquêteur / garant qualité opérationnelle.

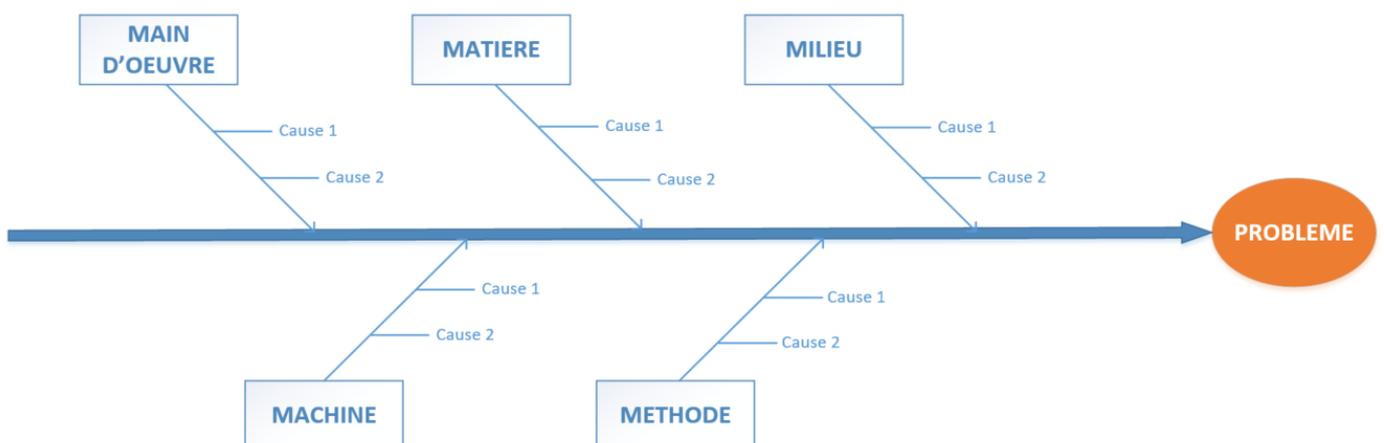
2.3.2 5 M

Le diagramme d'Ishikawa, aussi appelé diagramme de cause et effets ou diagramme en arêtes de poisson, a été inventé par l'ingénieur japonais Kaoru Ishikawa. C'est un outil de résolution de problème qui permet d'identifier l'ensemble des causes qui ont une influence, plus ou moins directe, sur l'écart observé.

C'est un outil très visuel qui facilite grandement la communication autour du sujet. Ceci offre aussi à l'équipe en charge de la résolution du problème une vision globale, à la fois synthétique et précise, de l'écart.

Les 5 M correspondent aux initiales des 5 types de facteurs pouvant avoir un effet direct ou indirect sur le problème observé. Le but est d'identifier, pour chaque facteur de cause, des hypothèses probables pouvant être la cause du problème.

Figure 12 : Diagramme d'Ishikawa – 5 M



- **Milieu** : causes liées à l'environnement physique, social, géographique, économique, politique etc.
Sous-catégorie : Conditions climatiques/environnement naturel, électricité, eau pharmaceutique, gaz pharmaceutique, vapeur pharmaceutique...
- **Matière** : causes liées à la matière première
Sous-catégorie : Indisponibilité de la matière, Matière non conforme, Interaction contenant-contenu, Dégradation du produit (stabilité), particule endogène ...
- **Méthode** : causes liées aux méthodes de réalisation des opérations de fabrication et par extension à l'organisation ou au fonctionnement du service ou du site
Sous-catégorie : Organisation / environnement de travail, Formation / éducation / compétences, Documentation incomplètes / absentes ou inappropriées ...
- **Machine** : causes liées aux moyens de réalisation des activités impliquant équipements, outillages ou logiciels
Sous-catégorie : Défaillance de l'équipement, Conception de l'équipement, Indisponibilité de l'équipement, Dispositif de mesure, Consommable défectueux (non adapté, sale) ...
- **Main d'œuvre** : causes liées aux personnes intervenantes
Sous-catégorie : Prise de décision, Défaut d'attention, Trou de mémoire ...

Il faut commencer par définir précisément le problème : dans le cadre des anomalies, le problème est l'évènement inattendu ayant engendré un écart qualité.

Ensuite, il faut énumérer toutes les causes selon les types de facteur et les reporter dans le diagramme. L'énumération de toutes les causes est un exercice multi-disciplinaire, en fonction du type de problème rencontré, qui permet d'élargir le champ de vision pour l'enquête. Une fois toutes les causes énumérées, il faut en sortir les plus pertinentes et vérifier les hypothèses afin d'être certain de la cause racine.

Cette méthode est cependant moins appropriée pour les résolutions de problèmes complexes, où beaucoup de causes et effets sont en relation. Les deux méthodes 5P et 5M peuvent alors être utilisées conjointement : à chaque cause de type 5M, une réflexion des 5 pourquoi est réalisée afin d'émettre toutes les hypothèses possibles.

Il est également important de vérifier toutes les hypothèses : des preuves factuelles sont nécessaires.

2.3.3 GEMBA

Le mot « Gemba », aussi écrit « Genba » est un mot japonais signifiant « là où se trouve l'action ». Transposé à un site de production du vaccin, le Gemba veut dire « le terrain », lieu de production où se crée la valeur ajoutée.

Il consiste à privilégier l'analyse sur le terrain au plus près de l'activité de production.

Dans le cadre d'une investigation liée à une anomalie, l'objectif du Gemba est d'observer les situations et les pratiques, d'aller chercher les causes du problème directement sur le terrain, via des interviews des opérateurs ou techniciens et de récolter des informations factuelles. Cette récolte d'information sur le terrain permet d'alimenter les outils de résolution de problème vu précédemment comme le diagramme 5M ou les 5 pourquoi.

C'est un outil qui ne s'utilise pas seulement lors de résolution de problème, mais aussi dans le cadre d'une routine. Il a un but d'amélioration continue. Le Gemba permet une meilleure compréhension du terrain, un meilleur contact avec les équipes opérationnelles en les incluant dans les investigations.

2.4 ANALYSE D'IMPACT

En parallèle de l'enquête cause, s'il a été identifié un risque à évaluer sur le produit ou sur un système qualité lors de la classification de l'anomalie, l'enquêteur procède à l'analyse d'impact qualité.

Le coordinateur définit au préalable la stratégie d'évaluation d'impact qualité et de la défaillance système et l'enquêteur est en charge de :

- Identifier les lots et/ou systèmes concernés par l'évaluation d'impact/défaillance système
- Déterminer si d'autres systèmes et produits ont été affectés par le même évènement
- Déterminer l'étendue du problème ainsi que la nécessité d'élargissement système si besoin

- A partir de l'identification des impacts et systèmes concernés, identifier les risques potentiels = les impacts potentiels

Le terme « système qualité » dans le cadre des anomalies, fait référence à toutes les opérations procédurées de fabrication et de contrôle, ainsi que l'organisation, les locaux, les équipements et les contrôles environnementaux s'y rapportant.

Exemple des systèmes qualité : Documentation, Formation, Environnement, Validation, qualification, équipement, flux de personnel, flux de matériel, métrologie ...

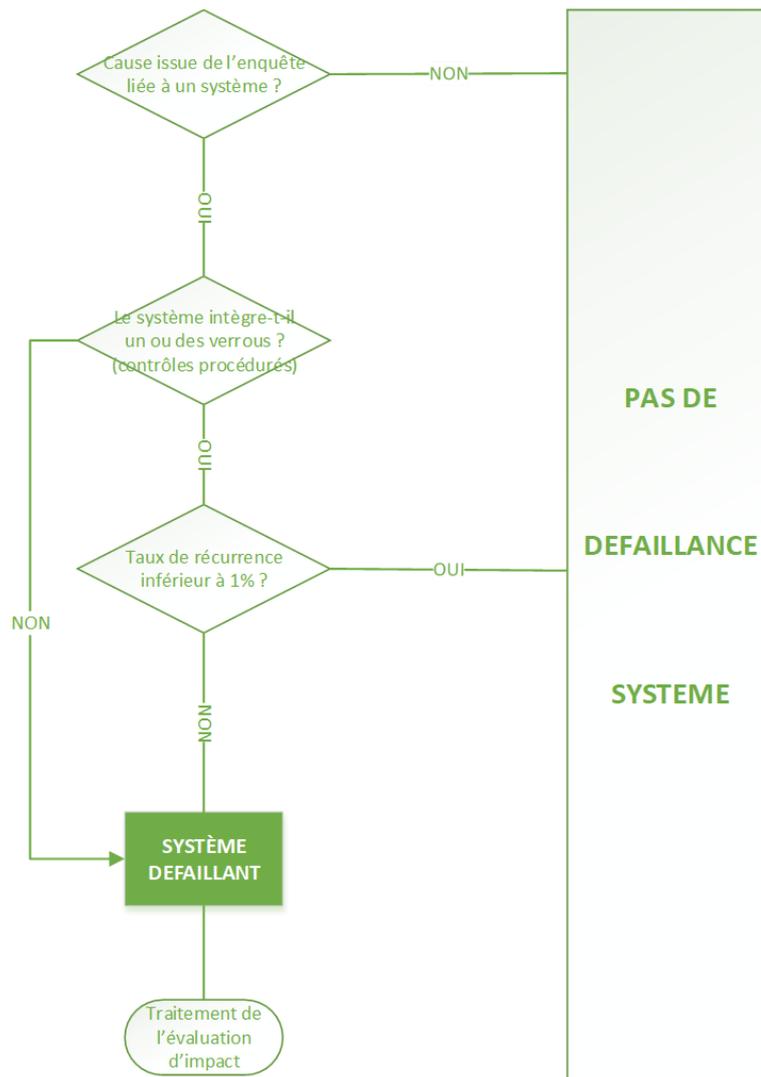
Au terme de l'analyse d'impact, l'enquêteur devra :

- Montrer si les risques identifiés sont avérés ou non et l'impact sur les lots de produits fabriqués
- Apporter les preuves pour lever les risques potentiels (exemple : résultats de tests complémentaires, caractérisation, test de stabilité...)
- Statuer sur les lots : acceptables ou refusables

Objectif : L'évaluation d'impact qualité doit être faite selon une approche Produit/ Patient/ Système :

- Impact produit et/ou patient : exemples de critères à prendre en compte dans l'évaluation d'impact : Toxicité, Effets indésirables, Echech à la vaccination
L'évaluation de l'impact produit peut porter sur : la conformité des tests de contrôle, des analyses de tendance produit, un rationnel scientifique basé notamment sur des études existantes, des données bibliographiques, des données de stabilité ...
- Défaillance système : l'objectif est de démontrer la robustesse du système et/ou son retour à un état maîtrisé au moment de la clôture de l'anomalie. L'identification des causes est un des éléments indispensables pour réaliser l'évaluation et les actions correctives permettent de revenir à un état maîtrisé.

Figure 13 : Logigramme de remise en cause d'un système



Si le système est toujours défaillant au moment de la clôture, le but est de proposer un plan d'action et une solution intermédiaire pour mitiger le risque, ainsi que détailler les CAPA qui vont ramener de la maîtrise et s'assurer de leur mise en place dans un délai acceptable.

2.5 IDENTIFICATION DES CAPA

Dans les étapes précédentes, il a été décrit les méthodes d'identification de cause racine grâce à différents outils de résolution de problème.

Suite à l'identification des causes racines ayant entraîné des anomalies, la démarche DMAIC et d'amélioration continue de la qualité implique la recherche et la proposition de solutions appropriées à chaque problème.

Définition de CAPA : Acronyme anglais pour Corrective Action Preventive Action (action corrective action préventive). Le terme CAPA est utilisé pour désigner toute action de type :

- Correctif : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité et à éviter qu'elle ne réapparaisse (ISO 9000), (20)
- Préventif : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable (ISO 9000) (20)
- ou Proactif (Action mise en œuvre provenant d'un processus d'amélioration continue pour améliorer la qualité et/ou l'efficacité du système/processus ou produit et ne provenant pas d'un écart spécifique.).

Au cours de l'enquête cause, la définition de la CAPA doit être partagée entre l'équipe multidisciplinaire (dont l'enquêteur, le coordinateur qualité et les équipes d'expert métiers adéquates au sujet)

La CAPA doit être spécifique et facilement compréhensible. A travers la description, toute personne doit comprendre ce qu'elle doit faire. L'objectif de la CAPA doit être SMART.

Définition SMART : SMART est un moyen mnémotechnique permettant de décrire les objectifs qui doivent être :

- *S : Spécifique.* La CAPA doit décrire ce qui doit être fait et comment. Elle doit traiter le problème d'origine et éviter sa récurrence.
- *M : Mesurable.* La CAPA nécessite une réalisation vérifiable, avec des preuves de la mise en œuvre.
- *A : Atteignable.* Les jalons intermédiaires devront être précisés afin de garantir le respect de la date d'implémentation de la solution en question.
- *R : Réaliste.* La CAPA doit être assignée à la bonne personne ou équipe métier qui a les compétences pour mettre en œuvre la solution trouvée.
- *T : Temporel.* La date d'implémentation de la CAPA doit être cohérente avec la sévérité et la probabilité de récurrence.

Les objectifs temporellement limités sont nécessaires pour assurer qu'ils restent en visibilité. Si une CAPA complexe a une durée d'implémentation longue (deux ans par exemple), il est indispensable de fixer des objectifs intermédiaires – jalons intermédiaires – à horizon plus rapproché. D'abord pour mesurer les éventuels écarts ou adhérences au planning, ensuite parce

que la plupart des individus sont familiers aux mailles de temps plus réduites (telles que la semaine). Un objectif à deux ans est une abstraction pour la plupart des personnes et par conséquent, il est difficile de les conserver motivés et focalisés sur un objectif aussi lointain. (30)

Dans le cadre du critère « temporel » de la CAPA, il a été mis en place un outil de détermination du délai maximum d'implémentation des CAPA. Cette détermination est réalisée via deux matrices :

- La 1ère matrice est utilisée afin de déterminer le niveau de faisabilité de la CAPA (difficile, moyen, facile). Celle-ci croise le niveau de complexité de la CAPA avec la disponibilité des moyens nécessaires à sa réalisation.
- La 2nde matrice est utilisée afin de déterminer le délai initial maximum de traitement de la CAPA. Celle-ci croise le niveau de faisabilité de la CAPA avec la criticité de l'évènement source (critique, majeure, mineure).

Il est évident que plus la criticité de la CAPA est haute et le niveau de faisabilité facile, plus le délai d'implémentation est court. Le but final est évidemment d'éviter les récurrences d'évènements inattendus de même cause racine.

Figure 14 : Tableau de détermination du délai maximum des CAPA

		Criticité de la CAPA		
		mineur(e)	Majeur(e)	Critique
Niveau de faisabilité	Difficile	12 mois & plus	Max 12 mois	Max 8 mois
	Moyen	Max 9 mois	Max 8 mois	Max 6 mois
	Facile	Max 4 mois	Max 3 mois	Max 2 mois

2.6 SUIVI D'EFFICACITE

Le besoin du suivi d'efficacité de la CAPA est identifié lors de la création de la CAPA. Il s'agit du critère « mesurable » du SMART de la CAPA et de la phase « control » du DMAIC.

Définition : Evaluation (justifiée et mesurable) confirmant que les causes d'un écart ont été correctement identifiées et remédiées pour éliminer, prévenir ou, en dernier recours, réduire sa récurrence. (31)

La description de la stratégie doit être précise et temporellement définie. Elle doit comporter : les paramètres mesurés et leurs critères d'acceptabilité, les jalons intermédiaires de la revue, le périmètre, la durée de la vérification et la date de fin prévue, le responsable de la réalisation du suivi d'efficacité, ainsi que le mode de traçabilité (preuve de vérification).

Un suivi d'efficacité conforme signifie que l'enquête a été menée correctement, la cause racine étant bien identifiée, l'action correctrice ou préventive mise en place était adéquate.

Il s'agit de la dernière étape d'un projet de résolution de problème.

Dans le cas où le suivi d'efficacité aurait été non conforme, cela signifierait que soit la CAPA a mal été identifiée, soit la cause racine de l'anomalie doit être remise en cause. L'équipe pluridisciplinaire doit ouvrir un nouvel événement qualité afin de traiter l'écart.

3. RESPECT DES DELAIS DE TRAITEMENT DES ANOMALIES

Le respect des délais de traitement contribue à la performance d'une entreprise. Selon l'AFNOR, la performance est définie comme une donnée qui mesure l'efficacité et/ou l'efficacité de tout ou une partie d'un processus ou d'un système (réel ou stimulé), par rapport à une norme, un plan, un objectif, déterminé dans le cadre d'une stratégie d'entreprise.(32)

L'interprétation des résultats obtenus liés à cette performance permettra d'indiquer si l'entreprise est performante ou non, et d'en établir des plans d'action pour améliorer ses processus.

Le délai de clôture d'une anomalie est un engagement : il doit être respecté, piloté et éventuellement reporté si les investigations nécessitent plus de temps que prévu pour déterminer la cause racine et/ou analyser l'impact produit/système (exemple : caractérisation produit complémentaire, analyse d'une particule endogène ou exogène au procédé de fabrication, etc.).

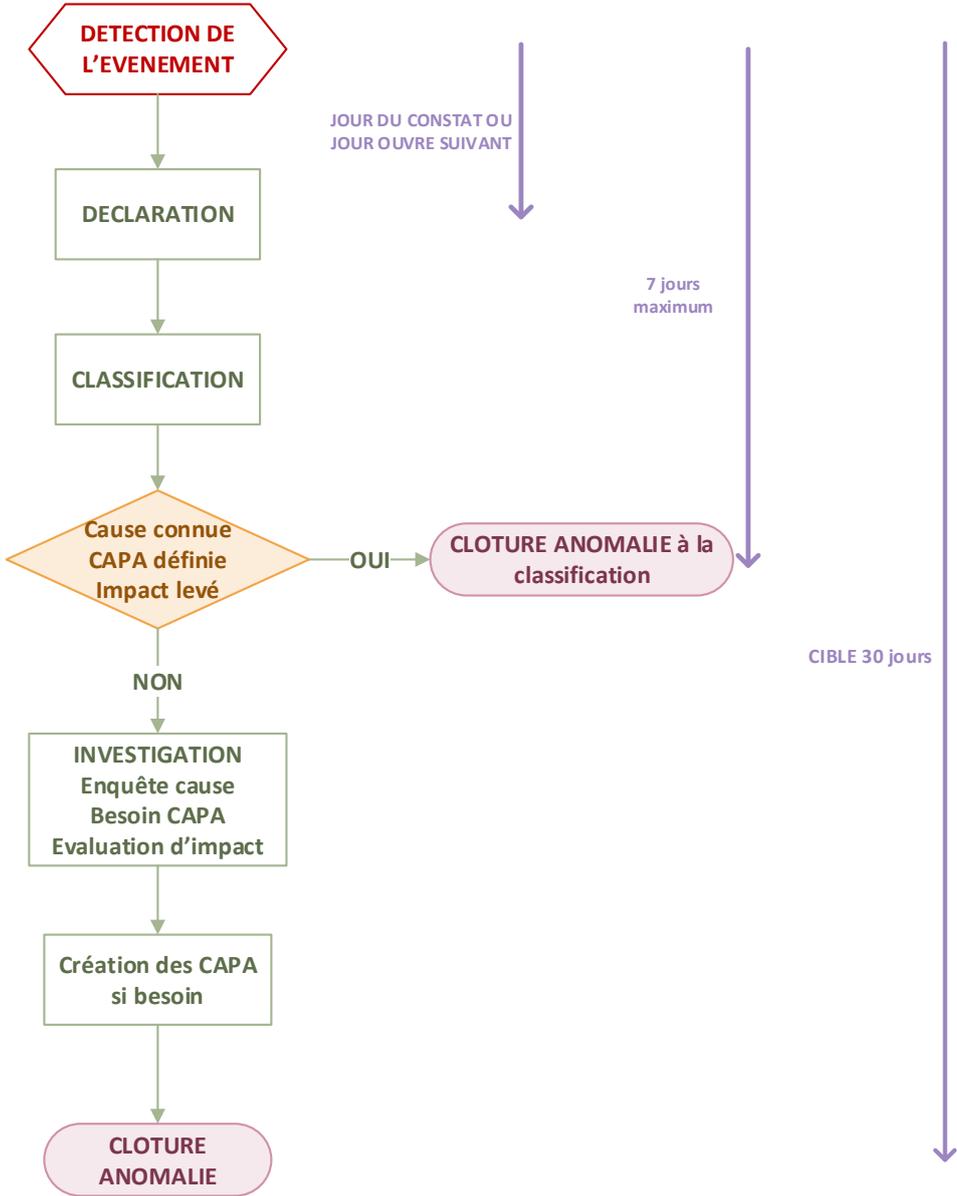
En cas de dépassement prévisible de la date de clôture, une demande proactive de report doit être effectuée par l'enquêteur.

Le premier report est réalisé par l'enquêteur et validé par un membre de la qualité opérationnelle du service : la durée autorisée maximale pour le 1^{er} report est de 60jours (= J *date de constat* + 90jours).

Un deuxième (et dernier) report peut être effectué jusqu'à J + 180jours : dans ce cas, l'enquêteur devra présenter la justification du retard, l'avancement du traitement de l'anomalie, les points bloquants si présents, ainsi que les jalons intermédiaires afin de respecter l'engagement de clôture à un comité site qualité qui validera ou non le report. Le comité qualité site est composé du responsable qualité opérationnelle du secteur concerné, d'un représentant du pôle qualité système, d'experts ou représentants de fonction selon la nature du sujet présenté.

Le comité site qualité peut challenger la clôture d'une anomalie selon les impacts globaux qu'elle engendre (exemple : retard dans l'approvisionnement supply chain). Un plan d'action « d'urgence » devra dans ce cas être mis en place afin de traiter le sujet à fort impact (hot topic).

Figure 15 : Délai de traitement des anomalies



4. APPLICATION SUR LE SITE DE MARCY L'ETOILE – SANOFI PASTEUR

Pour illustrer la gestion d'un évènement qualité au sein d'un service de production du vaccin, nous allons nous intéresser à un cas concret que j'ai entièrement traité, faisant parti de mon expérience professionnelle.

L'exemple illustré ci-dessous permet de suivre chronologiquement les étapes de rédaction d'une anomalie, et les réflexions à mener afin de poursuivre à bien ce qu'on peut considérer comme un projet.

4.1 INTRODUCTION - PRESENTATION DU SERVICE

L'anatoxine tétanique est utilisée comme antigène dans les vaccins contre le tétanos et la protéine tétanique qui est couplée à l'antigène Hib pour le vaccin contre la méningite. Ces vaccins sont fabriqués selon des procédés de production similaires. L'inactivation de l'antigène tétanique permet de supprimer le pouvoir pathogène et de garder le pouvoir immunologique utile au vaccin. Cette inactivation est réalisée chimiquement (ajout de formol) et thermiquement (phases de températures différentes).

Cette détoxification chimique et thermique est un paramètre critique du procédé de fabrication. Il s'agit d'une étape critique qui détermine la sécurité, l'antigénicité et l'immunogénicité du vaccin.

4.2 CONSTAT DE L'EVENEMENT

Il a été détecté à la fin de l'étape de détoxification d'un lot, *nommé ici lot A*, un dépassement du seuil haut de température de mise sous froid du produit après détoxification. Le produit est stocké dans la cuve de détoxification au poste de détoxification, en attendant d'être réparti pour l'étape suivante.

4.3 DECLARATION DE L'ANOMALIE

Tout d'abord, le déclarant rédige le contexte de l'évènement. Il s'agit de récolter les informations nécessaires pour comprendre le sujet en se mettant à la place d'une personne extérieure au service.

Note : Le contenu des exemples cités dans cet ouvrage a été simplifié, afin de respecter la confidentialité des informations appartenant à SANOFI PASTEUR®.

CONTEXTE

Au bâtiment de production du vrac tétanos, des cuves dédiées servent à la détoxification des deux produits fabriqués : l'Anatoxine Tétanique et la Protéine Tétanique.

La détoxification des produits est réalisée par ajout de formol puis la solution est traitée par la chaleur dans une cuve de détoxification.

Les cuves de détoxification sont des cuves mobiles. Elles sont amenées à être déplacées et sont connectées par leur double enveloppe aux postes de détoxification. En plus de la régulation de la température, les postes de détoxification gèrent l'agitation dans la cuve pendant le cycle de détoxification et sont suivis via un système de contrôle de commande.

L'agitation au cours de la détoxification n'a pas pour fonction de maintenir une homogénéité du produit, car le produit ne sédimente pas. En revanche, elle permet d'assurer l'homogénéité de la température au sein du produit pendant toute la durée de la détoxification.

Les cycles sont composés de différentes phases selon le produit. Pour exemple, la détoxification de l'Anatoxine Tétanique se déroule comme ci :

- Phase de détoxification 1 : environ 3 jours à T°C ambiante
- Phase de détoxification 2 : environ 15 jours à T°C élevée

Dès la fin de la 2ème phase de détoxification, et jusqu'au moment du transfert du produit dans une autre cuve pour la poursuite du procédé, la cuve passe en mise sous froid pour arrêt de la détoxification : cible 5°C (plus ou moins 3°C).

Ensuite le problème est rédigé selon la méthode du QQQCCP.

Problème :

Le 17/03/2020, en zone détoxification du bâtiment, la température de mise sous froid après détoxification du lot A a dépassé le seuil haut (paramètres critiques : cible 5°C plus ou moins 3°C) de 19h59 à 21h23 soit une durée de 1h24 de dépassement au total.

Ce dépassement a été constaté par la responsable adjointe en visualisant l'alarme remontée sur le système de contrôle commande (SCC).

Au moment de l'évènement, 7 lots étaient en cours de détoxification dans les cuves détox. Seul ce lot dans la cuve détox n°5 sur le poste n°5 a été impacté par cet évènement.

4.4 CLASSIFICATION DE L'ANOMALIE

Le déclarant propose ensuite un niveau de classification qui sera validé par le garant QOp.

- *Critère produit*

Une température trop élevée lors de la phase de stockage sous froid peut entraîner une reprise de la détoxification, avec un risque potentiel sur la conformation et la structure de l'anatoxine tétanique.

*La température de mise sous froid est un paramètre critique de l'étape de détoxification. La température a dépassé la norme haute durant 1h24. L'évènement portant sur un dépassement d'un paramètre critique d'une étape de détoxification du produit, le critère produit est **critique**.*

- *Critère système*

Un système défaillant se détermine par sa récurrence et sa détectabilité.

Récurrence : au vu de l'historique, il s'agit du deuxième évènement de dépassement de température lors d'un palier de détoxification sur le couple de poste e détoxification n°5 et n°6.

Détectabilité : la détectabilité est élevée au vu des alarmes remontées sur le système de contrôle.

**** il y a donc une défaillance potentielle de la régulation par l'eau glacée à analyser : critère système **mineur***

*Le critère produit est critique, le critère système est mineur : la classification de l'anomalie est **CRITIQUE**.*

Une analyse plus poussée sera réalisée par la suite, lors de l'investigation de l'enquête cause.

La première phase de l'anomalie est alors finalisée. Le déclarant et le QOp valident ensemble le recueil des faits en s'assurant que tous les éléments disponibles au moment de la rédaction ont été décrits factuellement.

4.5 INVESTIGATION ENQUETE CAUSE

Le symptôme détecté a orienté l'équipe d'investigation à la recherche d'une cause technique. Il semblerait évident que le problème soit d'origine Matériel (typologie de famille de cause selon les 5M). Cependant, il est important de ne pas négliger les autres aspects afin de ne pas passer à côté de la véritable cause racine (exemple : formation des techniciens, etc.).

L'enquête s'est déroulée de la manière suivante : les équipes techniques ont investigué sur les équipements à la recherche d'un quelconque défaut pouvant expliquer cette montée de température. Le rôle de l'enquêteur est de piloter le sujet avec les équipes pluridisciplinaires, afin de les guider avec une méthodologie adéquate de résolution de problème.

L'enquête de cette anomalie a été documentée via la méthode QQQCCP : cette méthode permet de définir le périmètre d'enquête et d'apporter les éléments de contexte.

- ***Quoi ? (Problème)***

Dépassement du seuil haut de la température de mise sous froid après détoxification du lot A. La température a dépassé le seuil haut pendant 1h24 de 0,5°C pour une cible à 5°C.

- ***Quand ? (Lié à l'événement en particulier)***

Le dépassement de température a eu lieu le 17/03/2020 de 19h59 à 21h23 soit une durée de 1h24 de dépassement au total.

- **Où ? (Où apparaît le problème ?)**

En zone détoxification sur le poste détoxification n°5

- **Qui ? (Lien avec les compétences et/ ou connaissances ?)**

Toutes les personnes participant à la mise en place de la cuve détoxification sur le poste détoxification : l'équipe purification/détoxification. Les techniciens sont habilités et qualifiés à la pratique.

La responsable adjointe du bâtiment a constaté l'évènement grâce aux remontées d'alarmes sur le SCC (remontées d'alarmes lors d'un dépassement de température hors tolérance)

- **Combien ? (Nombre de postes/cuves détox impactées ?)**

Au moment de l'évènement : 7 postes détox sur 11 étaient en activité, seul le poste n°5 a été impacté par cet évènement.

- **Comment ? (Comment a pu se créer le problème ?)**

La température des cuves détoxification sur les postes détoxification est réglée en automatique lors des opérations de détoxification.

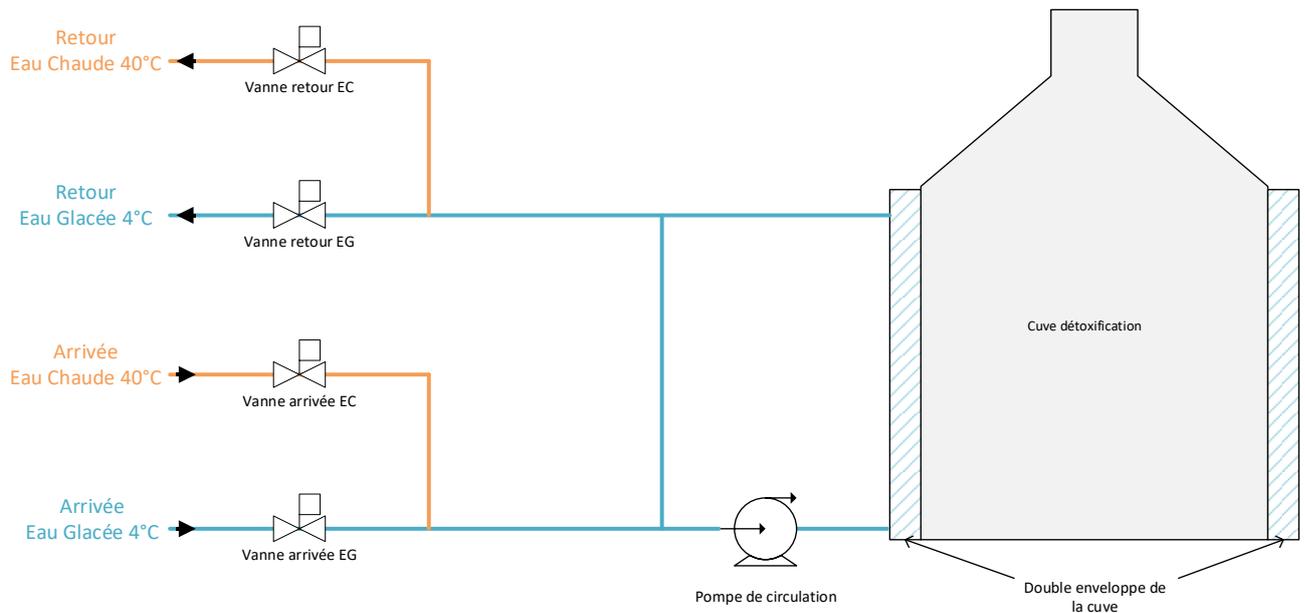
La température de la cuve est réglée par :

- *La sous-boucle d'eau glacée dédiée à la zone purification/détoxification*
- *La sous-boucle d'Eau Chaude Thermostatée primaire*

Ces deux sous-boucles agissent en association afin d'atteindre la température de consigne. Des vannes permettent de réguler l'arrivée d'eau chaude ou d'eau glacée dans la double enveloppe des cuves, selon les différentes phases de détoxification. Elles sont automatiques et pilotée via le SCC.

Chaque poste de détoxification dispose de son propre système de régulation de température. Un défaut sur une vanne d'un poste détox donné n'impacte pas les autres postes détoxifications.

Figure 16 : Schématisation de la cuve et de sa tuyauterie



Description de la chronologie des événements liés à l'anomalie

- Le lot A a été mis en détoxification le 25/02/2020 sur le poste n°5.
- Entre le 08/03/2020 et le 09/03/2020 : remontées de nombreuses alarmes (visibles sur le système de contrôle) de discordances de la vanne retour EG (eau glacée), avec variation de température de la cuve détoxification (baisse de la température) sans dépasser le seuil minimal de température (phase 2 en cours avec T°C élevée)
- Le 10/03/2020 : intervention de l'équipe technique afin de vérifier le réglage de la vanne retour EG : les essais ont été statués conformes.
- Le 14/03/2020 : remontée d'une alarme de discordance de la vanne retour EG sans impacter la température de la cuve détoxification
- Le 17/03/2020, remontées de nombreuses alarmes de discordances de la vanne retour EG, avec variation de la température de mise sous froid de la cuve après détoxification : cette variation de température a engendré le dépassement du seuil de tolérance de T°C : déclaration de l'anomalie
- Le 25/03/2020 : investigation technique : l'équipe technique a constaté une pièce manquante dans la vanne retour EG. Il s'agit de l'axe du siège de la vanne qui permet la manœuvre de la vanne (ouverture/fermeture). Ils ont ensuite remplacé à l'identique de la configuration initiale cette vanne.

- *A la suite de ces évènements sur le poste détox n°5, des alarmes de discordances sur la vanne retour EG sont remontées sur le poste jumeau n°6 le 31/03/2020 sans engendrer de dépassement de température. Le poste n°5 et n°6 font partie de la même installation de détoxification.*
- *Le lot B était en cours de détoxification sur le poste n°6.*
- *Suite à ces remontées d'alarmes, l'équipe technique a démonté et reconfiguré la vanne retour EG du poste n°6 et a extrait un axe supplémentaire qui n'appartenait pas à la vanne.*
- *L'axe supplémentaire retrouvé dans la vanne retour EG du poste n°6 est l'axe manquant de la vanne retour EG du poste n°5 : ces vannes sont physiquement très proches et sont sur le même réseau de tuyauteries d'eau.*
- *C'est par la tuyauterie que l'axe de la vanne retour EG du poste n°5 est allée se loger dans la vanne retour EG du poste n°6 gênant ainsi son bon fonctionnement.*
- *Après extraction de l'axe, l'équipe technique a réalisé des essais de fonctionnement de la vanne retour EG qui ont été statués conformes.*

A ce stade, il paraît évident que la cause identifiée des dysfonctionnements de la vanne est l'axe manquant de la vanne de retour d'EG. La vanne était momentanément défaillante c'est-à-dire qu'elle n'assurait plus son rôle d'ouverture / fermeture. Cette défaillance ponctuelle a entraîné la hausse de la température du produit dans la cuve détox sur le poste n°5.

Il est cependant impératif de poursuivre l'enquête afin de savoir pourquoi la vanne a été défaillante. Est-ce un évènement ponctuel ? un autre facteur aurait-il pu engendrer cette défaillance ?

La résolution de l'enquête a été menée via la méthode des 5 Pourquoi, en collaboration avec l'équipe technique du bâtiment (cette partie fait également partie du « P » de la méthode QQQCCP)

Pourquoi ? (Pourquoi est-ce arrivé ?)

- *Pourquoi il y a eu dépassement de température lors de la mise sous froid du lot A sur le poste détox n°5 ?*

La régulation de la température des cuves détoxification est réalisée par les deux sous-boucles d'eau glacée et d'eau chaude. Lors de l'évènement, il y a eu un dysfonctionnement de la régulation de la température de la cuve détoxification sur le poste n°5

- *Pourquoi il y a eu un dysfonctionnement de la régulation de température de la cuve par l'eau chaude/eau glacée dans la double enveloppe de la cuve détox ?*

Un système de vannes automatiques permet de réguler l'arrivée et le retour d'eau chaude et d'eau froide par leur ouverture/fermeture.

Le diagnostic technique a identifié une défaillance de la vanne retour EG : l'axe de la vanne s'est échappé de son siège et s'est déplacé par la tuyauterie jusque dans la vanne retour EG du poste n°6.

L'axe étant manquant, la vanne retour EG n'a pas pu assurer les manœuvres d'ouvertures et fermetures de vanne, ce qui a impacté la régulation de température de la cuve détoxification installée sur le poste n°5.

- *Pourquoi l'axe de la vanne sur le réseau d'eau permettant la régulation de température s'est échappé ?*

La dernière intervention sur ces vannes a eu lieu lors de la maintenance préventive de l'intercampagne de l'été 2018. Ces interventions ont été réalisées par des techniciens de société extérieures.

L'axe a été mal installé dans son siège, et les nombreuses utilisations de ces vannes depuis leur maintenance a fragilisé leur système.

- *Pourquoi l'axe a-t-il été mal installé lors de la dernière maintenance préventive ?*

Historiquement, il est connu dans le service que l'axe de ces vannes nécessite une installation spécifique dans leur siège. L'axe nécessite une action de matage (déformation localisée de la

matière sous l'effet d'un choc ou d'une pression élevée) lors de son installation afin d'assurer sa mise en place correcte.

Durant la maintenance préventive de 2018, les intervenants n'ont pas été sensibilisés à cette pratique nécessaire sur ce type de vannes. La gamme de maintenance préventive ne précise pas un mode opératoire spécifique à l'installation de ces axes lors du démontage et remontage des vannes : il s'agit d'une consigne qui est donnée oralement.

La cause racine a été identifiée : il s'agit d'une cause « méthode » sous-catégorie « documentation » : absence de mode opératoire destiné aux intervenants extérieurs décrivant les actions à réaliser pour la bonne installation de l'axe de la vanne.

La réelle cause racine a été identifiée : il s'agit d'une cause « **méthodes** » sous-type « documentation manquante ». Au premier abord, il aurait été probable de s'arrêter à la cause racine « matériel » en concluant sur une cause « défaillance ponctuelle de l'équipement ».

L'identification de la vraie cause racine mènera à l'identification de la bonne CAPA qui permettra d'enrayer le problème et d'éviter les récurrences.

4.6 ANALYSE D'IMPACT

L'analyse d'impact permet de déterminer si le problème a un réel impact sur le produit et/ou les systèmes en jeu. Il s'agit d'une étape très importante pour permettre la poursuite de production du lot sans impact.

L'analyse d'impact produit est réalisée en collaboration avec les experts produits site (ici, experts produit tétanos), en parallèle de l'enquête cause.

Lots/ Système analysé

- *Lot A en mise sous froid après détoxification au moment de l'évènement*
- *Le poste détoxification n°5 et par élargissement, tous les postes détoxification du service (11 postes détoxification). Les vannes automatiques sont spécifiques aux postes détoxification du service.*

Risques

- *Risque sur le produit (lot A)*
- *Risque de défaillance de la régulation de température du poste détoxification pouvant impacter sur la température de la cuve détoxification et donc du produit*

Argumentation

- ***En lien avec le produit***

Une température trop élevée lors de la phase de stockage sous froid entraîne une reprise de la détoxification, avec un risque potentiel sur la conformation et la structure de la protéine tétanique.

Les paramètres de détoxification de l'Anatoxine tétanique comportent un cycle à température ambiante entre 3 et 5 jours. La durée maximale à température ambiante de 5 jours est sans impact sur l'efficacité du produit.

La durée de dépassement de température du stockage à froid est de 01h24 (Température maxi 8,5°C). Si on ajoute cette durée de dépassement à la durée de détoxification à température ambiante (1^{ère} phase), cela donne une durée cumulée de palier à température ambiante inférieure à la durée maximale validée (de 5 jours). => Pas d'impact sur l'efficacité.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, l'impact produit lié au dépassement de la borne haute de température du stockage sous froid après détoxification pour le lot A peut être écarté.

De plus, il n'y a pas de risque produit en lien avec une augmentation de la biocharge (ou charge microbienne). Le produit contient du formol qui est un bactéricide/bactériostatique.

- ***En lien avec la défaillance de régulation de température***

L'enquête cause a conclu sur une cause racine de type « méthode » sous-catégorie « documentation » : absence de mode opératoire destiné aux intervenants extérieurs lors des maintenances préventives sur les vannes de régulation de température.

La CAPA permettra de mettre à jour la gamme de maintenance de ces vannes afin d'y intégrer un mode opératoire spécifique à l'installation de ces vannes. Cette mise à jour sera effective avant la prochaine maintenance, prévue à l'été 2022.

La vanne retour EG a été changée à l'identique par l'équipe technique.

L'action de sécurisation identifiée a permis de réaliser la vérification de toutes les vannes du réseau d'eau des postes de détoxification, permettant la régulation de température des cuves détoxification. A date, l'action de sécurisation est finalisée, et l'axe de toutes les vannes des postes concernés a été réinstallé.

Depuis l'intercampagne de l'été 2018 (dernière maintenance sur les postes détoxification et les vannes de régulation de température), 93 lots ont été détoxifiés sur les 11 postes de détox. Il s'agit du deuxième évènement de dépassement de température d'un palier détoxification.

Cependant, il n'y a pas de récurrence de cause : la vérification des vannes du poste n°6 est conforme. La cause de l'évènement précédent est une discordance électronique ponctuelle de la vanne arrivée EC (pas de constat de défaillance mécanique suite à diagnostic technique). Il ne s'agit donc pas de la même cause que la présente anomalie.

La présente anomalie est le seul évènement de dépassement de température d'un palier détoxification dû à une défaillance mécanique d'une des vannes de régulation de température des postes détox depuis l'intercampagne d'été 2018.

Les discordances de vannes traduisant une potentielle défaillance des vannes sont détectables à 100% grâce aux remontées d'alarmes via le système de contrôle.

Le système est sous contrôle au vu de tous ces éléments. L'impact sur le système est levé.

4.7 IDENTIFICATION DE LA CAPA

La cause racine identifiée étant de type « documentation manquante », le but de la CAPA sera donc de créer un standard pour réaliser la maintenance préventive de ces vannes d'arrivée/retour d'eau chaude et d'eau glacée des postes de détoxification.

La CAPA doit être SMART :

- S : Spécifique. *Mise à jour de la gamme de maintenance préventive des postes détoxification n°1 à n°11 afin d'y intégrer un mode opératoire pour la vérification des vannes et la mise en place de l'axe de la vanne.*

- **M** : Mesurable. *Le mode opératoire sera joint à la gamme de maintenance, afin qu'il soit disponible chaque année de maintenance préventive sur ces postes.*
- **A** : Atteignable. *Des jalons intermédiaires seront définis afin de suivre l'avancée de l'action et garantir le respect de la date d'implémentation. Cf « Temporel » : la CAPA dispose d'une date d'implémentation maximale de 3 mois. Jalons intermédiaires :*
 - 1^{er} mois → compilation des informations avec l'équipe technique*
 - 2^{ème} mois → rédaction du mode opératoire*
 - 3^{ème} mois → validation du mode opératoire par les équipes techniques et clôture de la CAPA*
- **R** : Réaliste. *Cette action sera réalisée par le service dédié des gammes de maintenances des équipements, en collaboration avec l'équipe technique du service de production du tétanos qui ont la connaissance de l'action.*
- **T** : Temporel. *Selon le tableau de détermination du délai maximal de la CAPA :*
Criticité de la CAPA : MAJEURE (il s'agit d'une CAPA préventive)
Niveau de faisabilité de la CAPA : FACILE (il s'agit d'une création de document)
Le délai maximum de réalisation de la CAPA est de 3 mois.

4.8 DEFINITION DU BESOIN DE SUIVI D'EFFICACITE

Un suivi d'efficacité n'est pas pertinent pour la CAPA de mise à jour documentaire : cette opération a lieu tous les 4 ans (prochaine échéance 2022).

Cependant, un suivi d'efficacité sera réalisé afin d'évaluer l'efficacité de l'action de réinstallation de l'axe de toutes les vannes des postes détoxifications.

- *Les paramètres mesurés : vérification de l'absence de nouveau constat de perte d'axe de vanne à siège incliné lors du prochain démontage des vannes à la maintenance préventive durant l'été 2022.*
- *Le périmètre, la durée de la vérification et la date de fin prévue : sur tous les postes détoxification, jusqu'à la prochaine maintenance préventive (été 2022)*

- *Qui doit réaliser cette revue d'efficacité : vérification à réaliser par les techniciens de maintenance. Les garants production traceront l'absence (ou non) de la perte de l'axe des vannes dans le système à l'issue de la vérification.*

L'anomalie est ensuite clôturée en l'état, par le responsable de l'investigation (l'enquêteur) et le garant qualité (QOp).

5. LES CLES D'UNE BONNE GESTION DU PROCESSUS ANOMALIE AU PERIMETRE D'UN BATIMENT DE PRODUCTION

Le Plan Qualité Site de Sanofi Pasteur à Marcy l'Etoile inclut dans ses grandes lignes directrices, la gestion des anomalies et le respect des délais de traitement. Un nombre élevé d'anomalies sur un site de production a de fortes conséquences : un lot de produit impacté par une anomalie entraîne un retard dans la chaîne de fabrication en aval du stade car il est bloqué. Il peut également traduire un problème de robustesse des procédés de fabrication.

Cela peut entraîner dans les cas les plus graves, un retard dans la chaîne d'approvisionnement et à terme, amener à un risque patient avec rupture de stock du vaccin dans les différents points de distribution générale (pharmacies, hôpitaux, etc ...).

C'est pourquoi les inspections réglementaires des autorités sont de plus en plus dirigées vers ce système qualité et la vérification de la mise en place d'une stratégie adéquate.

Différents leviers ont été remontés afin de baisser l'encours d'anomalie sur le site. C'est le travail du projet du Plan Qualité Site nommé « *respecter les indicateurs clé de qualité* ».

- Premier axe : limiter les entrées d'anomalies. En 2020, l'objectif est de réduire la génération de déviations qualité de 10%.
- Deuxième axe : améliorer le processus de traitement des anomalies.

Ces deux axes sont principalement organisés selon 5 sujets principaux : les ressources, le pilotage, le système en lui-même, la formation et les compétences.

Il est important de noter que l'aspect temporel des CAPA contribue aussi à faire baisser l'encours d'anomalies, étant donné qu'il corrige les causes racines à l'origine d'évènement qualité.

5.1 COMMENT LIMITER LES ENTREES D'ANOMALIES ?

Les déviations qualité proviennent d'un évènement dit inattendu dans la fabrication du produit. Certains évènements sont pourtant statué « récurrents » lorsqu'ils surviennent plusieurs fois pendant une période définie. Ces évènements peuvent être récurrents mais avoir une cause différente (exemple du cas concret vu précédemment).

Le traitement de l'anomalie a pour but d'identifier la cause racine du problème et de mettre en place une action correctrice ou préventive CAPA afin d'éviter toute récurrence.

C'est pourquoi l'identification de la CAPA d'une anomalie est déterminante et critique afin d'éviter les récurrences d'anomalies (récurrences de cause) et donc limiter les entrées.

Les différentes étapes permettant d'aboutir à un processus CAPA efficace ont été présentées dans les parties précédentes. La matrice d'identification du délai maximum de traitement des CAPA permet de répondre plus efficacement à la mise en place de ces CAPAs.

Ce système complexe nécessite d'être organisé et géré de son initiation à son implémentation. La gestion du système des CAPA est également une des préoccupations majeures des industries pharmaceutique, du fait des fortes attentes des autorités réglementaires à ce sujet.

Pour les autorités réglementaires, le niveau de maîtrise de l'entreprise pharmaceutique dans ce domaine est un bon reflet de la conformité globale de l'entreprise en matière de réglementation et de qualité.

C'est pourquoi les laboratoires pharmaceutiques doivent mettre en œuvre des moyens de maîtrise pour s'assurer de la bonne gestion du système :

- Le personnel, qui doit être suffisant et compétent pour chaque étape à conduire. Le besoin de CAPA est identifié par une équipe pluridisciplinaire selon le sujet. Le responsable d'implémentation fait parti du service concerné par la nature de l'action correctrice ou préventive.
- La documentation, qui doit tracer toutes les étapes du processus et comporter des informations pertinentes. Cette traçabilité sert de base à toute inspection des autorités réglementaires et tout manquement peut amener à une observation de la part de celle-ci. En effet, cette documentation est la preuve, pour les autorités, des activités menées dans l'industrie pharmaceutique.

- La communication sur les problèmes rencontrés et leur résolution. Le système de gestion des CAPA est un processus lourd, faisant intervenir de nombreuses personnes. La communication doit se faire à chaque étape et le résultat final du processus CAPA doit impérativement être communiqué aux personnes concernées.
- Les indicateurs permettant de s'assurer que le processus n'est pas en train de dériver. En effet, tout processus doit être évalué et mesuré de sorte que celui-ci ne dérive pas et de façon à rentrer dans une démarche d'amélioration continue.

5.2 COMMENT AMELIORER LE PROCESSUS DE TRAITEMENT DES ANOMALIES ?

5.2.1 Le pilotage des évènements qualité

La norme ISO 9001 :2015 évoque le renforcement du pilotage du système de management de la qualité dans les entreprises. Lors des audits d'ailleurs, il est souvent demandé d'établir la liste des instances de coordination et de pilotage en place dans les services. Le terme instance désigne un groupe de personnes dont la mission est de piloter ou coordonner des activités et qui, pour cela, décident de se réunir régulièrement.

Dans un service de production, le pilotage des évènements qualité – *dit PEQ* – permet d'identifier toutes nouvelles entrées d'anomalies, d'en suivre le traitement et de les répartir à l'équipe d'enquêteurs et QOp.

➤ *Organisation initiale et problématique*

Ma prise de fonction a débuté dans un contexte particulier : le bâtiment de production où j'occupais un poste venait de clore un projet de « revamping » (Ensemble d'interventions sur une installation industrielle existante en vue de modifier et/ou accroître sa capacité de production ou de l'adapter à de nouvelles contraintes ou exigences techniques ou réglementaires)(33)

Ce projet de grande envergure a impliqué de nombreux travaux des locaux de production, des montées en version des systèmes informatisés du procédé de fabrication et du centre d'acquisition des données environnementales. La complexité des changements a engendré

fatalement une augmentation des évènements qualité au redémarrage du bâtiment (évènements liés à des écarts non détectés et non anticipés lors des travaux).

Les premières semaines de ma mission ont consisté en une phase d'observation des pratiques du bâtiment. J'ai pu observer leur fonctionnement, leurs modes d'interaction ainsi que les communications entre services. Grâce à cet état des lieux, complété par le retour d'expérience des équipes en charge de traiter des anomalies, j'ai pu analyser ce qui fonctionnait – et dysfonctionnait – dans leur gestion des anomalies.

Il y avait indéniablement besoin de rigueur et de pertinence durant ces points de partage. En effet, j'ai pu remarquer que ces points anomalies n'étaient pas cadencés, l'animateur ne préparait pas à l'avance ses sujets, les interlocuteurs privilégiés n'étaient pas tous présents, et certains sujets étaient traités pendant ce point (perte de temps pour les personnes non concernés par le sujet en question).

C'est pourquoi je leur ai proposé une amélioration du système de pilotage des anomalies.

Comment ai-je procédé ?

❖ *Première étape : le tableau visuel*

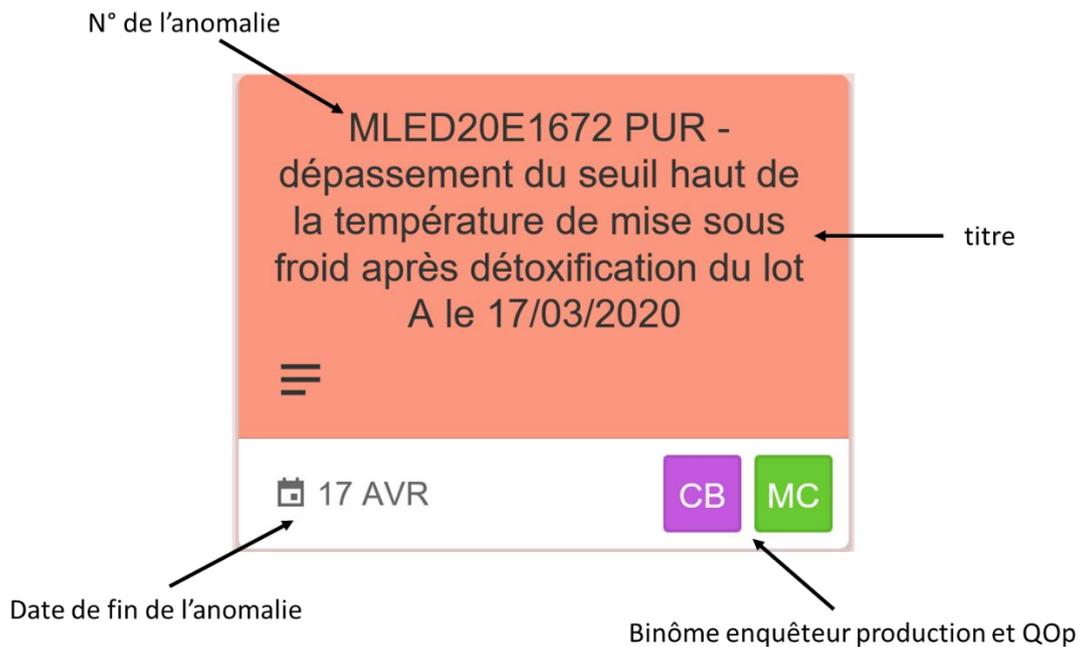
Le management visuel est un moyen rapide et facile pour aborder et comprendre une situation en un seul coup d'œil. Comme son nom l'indique, le visuel (graphiques, photos, schémas) sera préféré aux textes.

Quelles sont les informations nécessaires à intégrer ?

- Chaque anomalie est représentée par une étiquette : n° de l'anomalie (définie par le système de renseignement des anomalies), la date de déclaration, la date de clôture, le binôme enquêteur/QOp.
- Une ligne par enquêteur est tracée et toutes les anomalies qui lui sont attribuées sont alignées sur cette ligne.
- Il a été décidé par l'équipe d'ordonner le tableau par ordre chronologique des étapes de traitement d'une anomalie : classification de l'anomalie, enquête, clôture.

Ces colonnes permettront d'un simple coup d'œil, de savoir quelles sont les anomalies en classification, quelles sont les anomalies en cours d'enquête, et quelles sont les anomalies à engager en clôture pour la semaine, la semaine S+1, la semaine S+2.

Figure 18 : exemple d'étiquette anomalie



De plus, des aides visuelles ont été ajoutées afin d'aider au pilotage, par exemple :

- Les reports de date des anomalies (1^{er} report, 2^{ème} report)
- Anomalie clôturée
- Point de blocage sur l'anomalie
- Etc ...

1 report	●
2 reports	●●
fait	✓
alerte	!

Après avoir réalisé et mis en place la charte visuelle du tableau, les anomalies sont placées selon leur avancement et sur la ligne de l'enquêteur dédié à l'anomalie (cf annexe 1)

❖ *Deuxième étape : le rituel*

Comme évoqué dans les problématiques de l'organisation initiale, un rituel et un cadencement de ce point de pilotage étaient essentiels. Des règles ont été instaurées : (cf annexe 2)

- Tous les interlocuteurs nécessaires doivent être présents lors du point de pilotage des anomalies, ou le cas échéant, au moins un représentant de chaque secteur d'activité :

enquêteurs et déclarants, QOp, Principal Investigator, Gestionnaire des systèmes qualité (gestion des sujets liés à l'environnement), Direction Technique, etc. ...

- Les participants doivent s'engager : à démarrer le point à l'heure, à respecter le temps imparti de 30minutes ou 15minutes (selon le type d'instance PEQ), s'assurer d'aucune résolution de problème supérieure à 2 minutes (si besoin, organiser et planifier une autre réunion afin de résoudre le problème avec tous les participants attendus).
- L'animateur doit s'assurer pour le PEQ hebdomadaire (30minutes) :
 - De la préparation en amont du point de pilotage sur le tableau visuel
 - Du partage des KPIs (Key Performance Indicator : indicateurs de performance) de la semaine n-1 (cf paragraphe 4.2.3)
 - De l'identification des sujets à traiter et nouveaux évènements à déclarer
 - De la revue des anomalies en cours de classification + identification des « fast Track » (anomalies dont le temps de traitement est < 7 jours) + mise en place d'action si délai > 5 jours
 - Du retour des anomalies à prioriser pour besoin « supply » (chaîne d'approvisionnement)
 - De l'identification par chaque acteur des anomalies à engager en S+1, S+2, S+3
 - De la revue des anomalies à date de fin proche pour identification de report si besoin
- L'animateur s'assure pour le PEQ quotidien (15minutes) :
 - Préparation en amont du point de pilotage sur le tableau visuel
 - Identification des sujets à traiter et nouveaux évènements à déclarer
 - Identification des anomalies « Fast Track » dont le traitement < 7 jours
 - Revue des anomalies en cours de classification et mise en place d'action si délai > 5 jours
 - Identification d'éventuelles actions ou points de blocage pour les anomalies engagées en relecture ou clôture
 - Suivi des actions en cours identifiées pour l'avancement des anomalies

Comme évoqué, le PEQ hebdomadaire nécessite une plus longue préparation car le besoin est d'identifier l'engagement des anomalies à clôturer dans la semaine à venir.

Le PEQ quotidien a une visée de suivi des actions liées aux anomalies et nécessite moins de temps de préparation et donc moins d'échange. Le but des 15 minutes de pilotage est de cadencer les actions au quotidien en lien avec les anomalies.

Pour cela, un deuxième tableau a été créé afin d’y cranter toutes les actions quotidiennes nécessaire à l’avancement des anomalies.

Figure 19 : trame du tableau de suivi des actions quotidienne du PEQ

	année: 2020	mois: Novembre	semaine: 47		
ENQUETEUR	LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI

L’animateur du PEQ s’assure avec tous les participants que toutes les actions clés pour l’avancement des anomalies en cours sont notées sur le tableau. Les PEQ quotidiens permettent de suivre ces actions, d’ajouter des créneaux de travail ou de les replanifier si besoin (cf annexe 3).

Exemple d’actions : planification du point d’échange entre l’enquêteur et QOP pour clôture de l’anomalie, planification d’une réunion d’investigation avec l’équipe technique et le fournisseur d’un équipement, réaliser le report de date de l’anomalie, etc.

5.2.2 La gestion des équipes

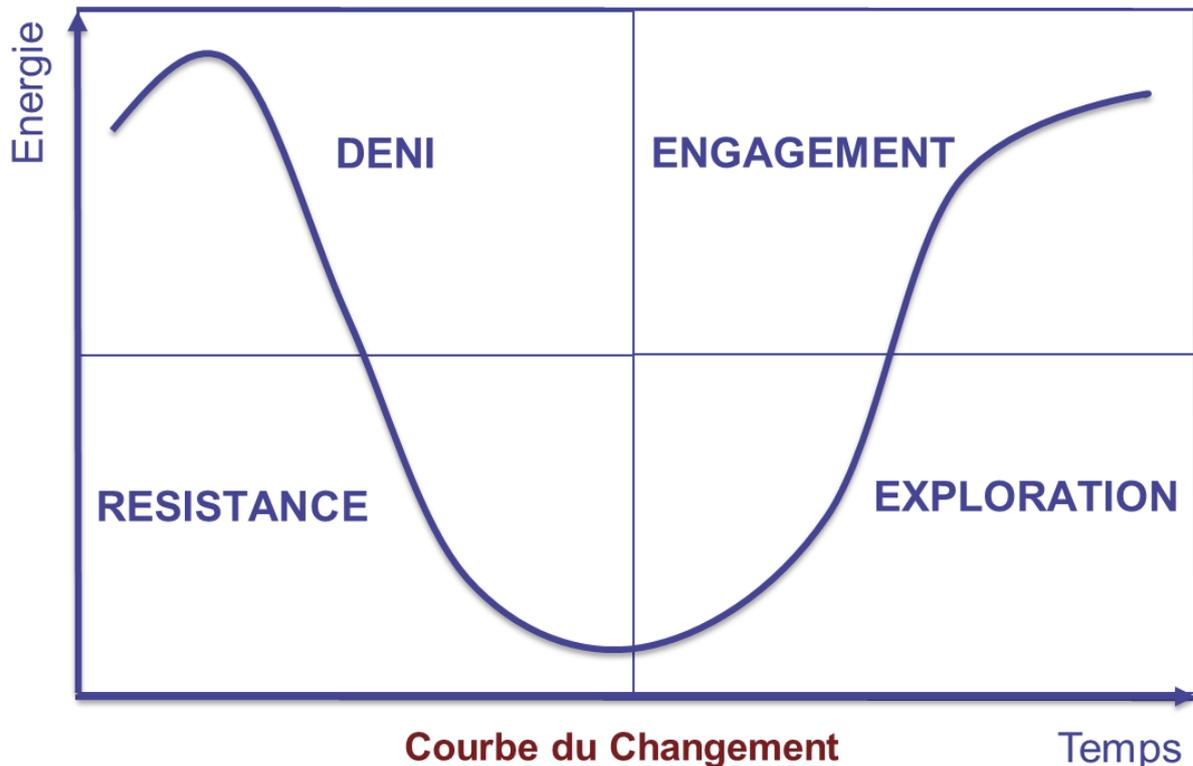
La mise en place d’un nouveau système de pilotage (rituel, tableau visuel) peut être apparenté à un changement dans les habitudes des personnes du service. En effet, le rituel du pilotage des anomalies est une instance imposée et chronophage, impliquant tout le personnel dédié au traitement des anomalies.

Lors d’un changement soudain, tout collaborateur va passer par différentes étapes relatives au changement. Ce processus appelé « courbe du deuil » a été modélisé par Elisabeth Kübler-Ross

et adapté ensuite pour modéliser les changements en entreprise. Ces étapes sont inévitables : la seule différence est le temps de passage de ces étapes qui sera différent pour chaque individu.

Le changement peut se caractériser par 4 étapes : (34)

Figure 20 : La Courbe du changement



- Le déni : alors que le projet de changement ait été présenté aux collaborateurs, la première phase du changement est une phase de déni. Les comportements des collaborateurs montrent en apparence une acceptation, mais en réalité, ils agissent comme dans le passé, ignorant les nouvelles mesures. Il n'y a pas de changement significatif de la productivité.
- La résistance : la deuxième étape est une phase de doute. La personne comprend qu'elle devra s'impliquer dans le projet pour sa bonne réussite. La faisabilité technique et opérationnelle de la démarche est également remise en cause. D'autres sentiments peuvent apparaître comme le déni du changement et la peur. Lors de cette phase, des risques sociaux peuvent apparaître pouvant impacter la performance.

- L'exploration : la troisième phase est une phase où le collaborateur va explorer les nouvelles mesures prises par le projet. Il explore le changement tout en étant sur ses gardes. La productivité peut être mise à défaut, le principal moteur étant d'approprier les nouvelles activités mises en place. Le collaborateur est devenu positif et ouvert à de nouvelles idées : il apprend.
- L'engagement : la dernière phase est la phase d'engagement. Les collaborateurs en équipe se sont approprié le changement, ils sont moteur et apportent des potentielles améliorations liées à leur activités propres. Le travail en équipe est important et le sentiment d'excitation d'avoir atteint le but final est partagé entre tous.

Les causes de la résistance au changement peuvent être multiples :

- Individuelles : elles renvoient à la capacité de chaque individu à gérer le changement
- Organisationnelles : elles renvoient à un changement de fonctionnement, une perte d'indépendance potentielle au sein de l'équipe ou du service
- Inhérentes au changement même : celles-ci renvoient au fait même de changer et aux ressources nécessaires au changement (moyen financiers, psychologique ...)

Dans le cas de la gestion de projet en général, si on ne maîtrise pas la résistance, des conséquences importantes peuvent survenir tant pour le service que pour les acteurs du changement.

En effet, on peut potentiellement observer une accélération des conflits ainsi qu'une augmentation générale du stress. On pourrait parler de semi-échec ou de demi-succès qui peut avoir des conséquences sur la performance globale du système qualité.

En effet, même si le changement survient, on crée des problèmes vraiment néfastes au fonctionnement du service et au sein de l'équipe. Dans le pire des cas, on peut même observer un retour en arrière.

Pour que cela n'arrive pas, il faut mettre en place une conduite du changement pour aider les collaborateurs à passer les étapes les unes après les autres.

Il n'existe pas de méthodologie figée, car les acteurs sont des humains et chaque situation est unique. Certains leviers permettent cependant de mener au mieux ces changements :

- La participation active des personnes concernées : lors de la mise en place des rituels de pilotage et de l'instauration du nouveau tableau visuel, j'ai animé une session de formation au déroulement d'un pilotage d'évènement qualité et une présentation à la création des étiquettes anomalies. Il était important de former tous les acteurs du pilotage afin qu'ils s'approprient la démarche de pilotage et l'outil utilisé. Ainsi, chaque personne est responsable des étiquettes anomalies qu'elles gèrent, et l'acteur principal n'est pas seulement l'animateur du pilotage. Toute personne est garante du fonctionnement du pilotage et de son animation.
- La montée en compétence et la polyvalence : en responsabilisant toute l'équipe au pilotage des anomalies et grâce au rituel standardisé du déroulement d'une session, toute personne est capable de réaliser une session de pilotage d'évènement qualité. En cas d'absence ponctuelle de l'animateur, il est important que la session de pilotage se déroule comme prévu.
- La communication interne : la communication est un élément important d'un point de vue organisationnel et relationnel. Le rituel de pilotage des anomalies est un système permettant d'échanger entre chaque service différent d'un même bâtiment. Des points d'échanges entre service technique et environnemental peuvent se planifier lors de ce point-là par exemple. Les points de blocage, les alertes de surcharges sont remontés à ce moment-là et les actions à mettre en place sont identifiées immédiatement.

5.2.3 Les indicateurs de performance

Toute entreprise est amenée à utiliser des indicateurs pour mesurer et suivre la performance de son activité.

La définition des KPI (Key Performance Indicator) ou bien les indicateurs de performance est la suivante : « Un indicateur de performance est une donnée quantifiée qui mesure l'efficacité de tout ou une partie d'un processus ou d'un système par rapport à une norme, un plan ou un objectif qui aura été déterminé et accepté, dans le cas d'une stratégie d'ensemble » (34)

Les différents indicateurs de performance qui peuvent être utilisés devront amener une donnée quantifiée. Cette donnée sera alors utilisée pour être comparée à la valeur cible attendue. Cette valeur cible est définie en fonction de norme, ou de plan ou d'objectif.

Les indicateurs de performance peuvent répondre à des normes de qualité ou réglementaire. Ils peuvent également permettre de suivre un plan ou des objectifs établis en vue de satisfaire, dans notre cas, la stratégie qui a été instaurée par le système de management qualité du site. Il est essentiel de savoir pourquoi on mesure un indicateur et non de mesurer ce qui est mesurable et de décider ensuite à quoi on va le relier.

Il peut exister 2 types d'indicateurs :

- Indicateur de processus : Ce type d'indicateur indique une valeur à un moment donné et reflète la réalité.
- Indicateur de résultat : une mesure qui donne l'ensemble des activités à mettre en œuvre pour atteindre un objectif déterminé, sur une période déterminée. Il indique le respect des processus existants (par exemple les délais)

Tout comme la définition d'un objectif, un indicateur doit être un indicateur SMART :

Figure 21 : Critères SMART d'un KPI

S imple	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ce KPI a-t-il une définition claire ? ▪ Est-il facile à comprendre ? ▪ Peut-il être facilement produit sans les calculs complexes ?
M esurable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Est-il facile à mesurer ? ▪ Peut-il être comparé aux données d'autres équipes ou externes ? ▪ La mesure peut-elle être définie de façon non ambiguë ?
A tteignable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'équipe responsable de l'indicateur peut-elle réellement l'influencer ? ▪ Comprenons-nous les moteurs qui l'actionnent ? ▪ Sommes-nous capables de faire le nécessaire pour influencer les leviers que nous ne maîtrisons pas ?
Focalisé sur les R ésultats	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Est-il pertinent pour l'entreprise dans son ensemble ? ▪ Soutient-il nos objectifs de haut niveau ? ▪ Est-il aligné avec la stratégie et les objectifs de la business unit ?
Définis dans le T emps	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Peut-il être mesuré à une fréquence qui nous permettra de résoudre les problèmes dans le cycle de reporting ? ▪ À quels moments le mesurerons-nous ?

La revue des indicateurs constitue le sujet de revue périodique et entre complètement dans la démarche de l'amélioration continue.

Sur le site de Sanofi Pasteur à Marcy l'Etoile, l'entité des Opérations Qualité Site a pour rôle de mettre en place, maintenir et améliorer en permanence le Système de Gestion de la Qualité. Elle évalue et communique périodiquement au comité de direction du site la performance au travers d'indicateurs clés de performance et mettent en place des actions d'amélioration si nécessaire.

Ces indicateurs clés de performance ont été définis par l'entité des Opérations Qualité Site au travers du Plan Qualité Site.

La revue de performance qualité site est une instance qualité qui permet de revoir la performance du système qualité, d'évaluer les éléments internes ou externes ayant un impact sur les systèmes qualité mis en place. Elle a pour but de vérifier l'atteinte des objectifs définis précédemment. En fonction des résultats obtenus, l'instance peut définir les orientations qualité et les actions prioritaires à mettre en place. Ces orientations sont définies afin de répondre aux exigences des clients et de la réglementation en vigueur.

Afin de suivre la performance des différents services de production concernant les processus qualité, les indicateurs ci-dessous ont été chiffrés et adaptés à chaque service selon les règles de traitement des anomalies et CAPA, afin de pouvoir respecter les temps de cycle et l'engagement de mise à disposition des vaccins dans les délais :

- Nombre d'entrées d'anomalie inférieur à 197 (pour l'année)
- Encours anomalie inférieur à 30
- Pourcentage d'anomalies clôturées en moins de 30 jours supérieur à 60%
- Pas d'anomalies en cours en retard (dépassement de la date de clôture)

Ces indicateurs sont partagés dans le service chaque semaine lors du PEQ hebdomadaire.

Ces chiffres permettent d'adapter la façon de travailler au sein du service. Selon la performance du service, traduit par le respect des indicateurs, des actions sont mises en place pour pallier aux potentielles défaillances de performance.

Par exemple : si le service dépasse la cible d'encours anomalie de 30% : une action « coup de poing » est alors implémentée et la semaine n+1 est dédiée au traitement des anomalies, au détriment des autres processus qualité (CAPA, etc.)

5.2.4 La standardisation

La standardisation a vu le jour dans les années 1950 et 1960 au Japon, plus précisément chez Toyota. La standardisation façon Toyota est même devenue un modèle encore suivi, étudié et revisité de nos jours.

Elle consiste à favoriser la production en série de modèles standards en mettant en place des normes de référence. Il s'agit, dans une démarche de *Lean Manufacturing*, de lister et décrire les opérations devant être effectuées par chaque collaborateur à chacun des postes. La standardisation implique également d'identifier les moyens et ressources à mettre en œuvre pour atteindre les résultats prédéfinis. (35)

Elle insiste sur des aspects spécifiques de l'activité dans l'industrie comme les actions concernant la qualité.

Les standards ainsi élaborés sont documentés : procédures, instructions de travail, fiches de contrôle, spécifications techniques, consignes de sécurité, etc.

La définition du travail standard se fait en 4 étapes clés :(36)

- L'étude des méthodes : cette première étape permet d'observer les pratiques de travail afin de capter tous les éléments nécessaires à la compréhension et l'explication du travail à standardiser.

Dans notre cas du Rituel PEQ : l'étude des méthodes s'est réalisée durant les points anomalies. Des constats d'amélioration sont également remontés par les participants du point anomalie.

- La rédaction du standard : la rédaction du standard se fait grâce aux observations réalisées lors de l'étude. Elle définit toutes les étapes de travail dans des procédures, instructions ou manuel de façon claire et précise. Il s'agit ensuite de valider le standard

avec l'équipe complète concernée par le standard. Cette étape est très importante dans une approche de gestion de changement.

Le standard du PEQ a été rédigé sous forme de mode opératoire à tenir lors du pilotage PEQ. Le but est d'être clair et précis, pour que chaque participant puisse comprendre le fonctionnement du rituel et éventuellement le piloter.

- La mesure du travail : À cette étape, les experts mesurent d'une manière rigoureuse le travail standard validé. Plusieurs séries de mesures peuvent être réalisées afin de capter les variances au standard (principalement personne dépendante). Cette étape de la standardisation est parfois perçue intimidante étant donné la formalisation de la mesure qui peut être perçue comme un contrôle ou une inspection.

Pour cette étape, l'utilisation du Process Confirmation est nécessaire. Le process confirmation est un outil de vérification sur le terrain. La confirmation de processus permet aux superviseurs, aux responsables du service, à la direction, de suivre et d'auditer le respect des standards et de mettre en place des actions d'amélioration si ces standards ne sont pas respectés.

Le process confirmation du PEQ a été mené par les responsables de l'entité des opérations qualité du site de Marcy l'Etoile. Lors de ces process confirmation, le respect au standard est alors vérifié. Une feuille de route a été créée afin de déterminer si tous les éléments nécessaires au bon pilotage du PEQ sont respectés. Voir Annexe 4. Avec la maturité des routines de pilotage, la périodicité des process confirmation diminue et le rituel peut être considéré comme acquis.

- La séquence du travail : cette étape de la standardisation concerne le séquençage d'un travail. Le temps standard peut être vu comme séquentiel (une fois) ou simultané (plusieurs tâches à la fois). Il consiste à identifier si certaines tâches peuvent être réalisées en même temps (temps masqué). Cette étape a pour but d'optimiser les ressources afin qu'elles soient toujours occupées. Cette étape a pour but l'optimisation de la performance.

Dans le cas de notre étude sur le rituel PEQ, cette étape du séquençage n'est pas applicable.

Figure 22 : Les étapes de la standardisation (36)

ÉTUDE DES MÉTHODES

Améliorer
Santé et sécurité
Qualité et efficacité

SÉQUENCE DU TRAVAIL

Organiser/Suivre
Tâches masquées



RÉDACTION DU STANDARD

Formaliser
Processus et procédés

MESURE DU TRAVAIL

Quantifier/Mesurer
Capacité et efficacité

5.3 RESULTATS

La mise en place de ces actions d'amélioration du processus de gestion peut être mesurée grâce aux indicateurs. La situation avant / après est décrite dans le tableau ci-dessous :

Les données ont été extraites des systèmes de gestion des anomalies de Sanofi Pasteur au sein du service :

Indicateurs (extraction des données réalisée en fin d'année)	Situation AVANT (2019)	Situation APRES instauration du pilotage (2020)
Nombre d'entrées anomalies	216	224
Respect du délai de classification (%)	64%	90%
Respect du délai de clôture (%)	52%	71%
Respect du délai de clôture à – de 30jours	40%	63%

Interprétation des résultats :

Malgré un nombre d'anomalies supérieur en 2020 par rapport à l'année précédente, il est évident que la performance du service liée au processus anomalie a nettement été optimisée en termes de délai et de traitement des anomalies.

L'amélioration sur les 3 principaux indicateurs de performance sur les anomalies tel que le respect des délais de classification (inférieur à 7 jours), le respect du délai de clôture et le respect du délai de clôture à moins de 30jours est visible.

Les efforts de tous les collaborateurs sur le processus anomalie sont visibles, le rituel du pilotage des anomalies et la standardisation des pratiques se traduisent directement par des indicateurs **au vert** malgré une charge plus importante.

CONCLUSION

Il est évident que même si la mise en place et l'application d'une démarche qualité par une entreprise pharmaceutique permet en premier lieu de répondre aux exigences réglementaires, elle permet aussi de faire bénéficier au patient des produits pharmaceutiques – ici vaccins – de qualité, qui peuvent être administrés en toute sécurité.

La démarche qualité garantit la mise en place d'actions et de moyens nécessaires à la sécurisation des différents processus impliqués durant toute la chaîne de production du vaccin.

La mise en place d'une telle démarche qualité demande un investissement financier et humain. Une collaboration entre les services concernés est indispensable à une approche globale des sujets impactant potentiellement le produit.

S'appuyer sur des démarches d'amélioration continue issue du Lean et du Six Sigma pour améliorer son approche qualité renforce les bénéfices que celles-ci peuvent apporter : elles établissent un sentiment de confiance, de maîtrise.

Au travers du document, il a été décrit la gestion du traitement d'une anomalie en production du vaccin. Le traitement d'une anomalie est une pratique procédurée et méthodique, afin que la pratique soit homogène sur tous les services du site de production. Ainsi, l'engagement et le respect des délais pourront être atteints.

Le cas concret décrit quant à l'optimisation de la gestion du système qualité nous a montré l'importance du suivi des indicateurs, du pilotage et de la standardisation des pratiques afin d'améliorer la performance des processus qualité, sans oublier la gestion des collaborateurs qui traitent également ces anomalies.

L'anticipation des aléas en cours de production étant très complexe, le traitement des anomalies et la mise en place d'actions correctives ou préventives permettent d'y apporter une amélioration continue.

Bibliographie

1. NAME C. L'histoire de la vaccination | vaccination-info [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.vaccination-info.be/histoire-de-la-vaccination/>
2. OMS | Vaccins [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/vaccines/fr/>
3. Vaccins vivants atténués [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-vivants-attenues>
4. Développement d'un vaccin [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.infovac.ch/fr/faq/developpement-d-un-vaccin>
5. Pitard B. [Nanotaxi® for RNA or DNA vaccines]. *Med Sci MS*. oct 2019;35(10):749-52.
6. Lelièvre J-D. Les vaccins de demain. *Rev Francoph Lab*. 2019;2019(512):52-63.
7. Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Rev Mal Respir*. 1 janv 2019;36(1):74-81.
8. Autran B. Les bases immunologiques de la vaccination. *Doss Thématique Haut Cons Santé Publique Déterm Polit Vaccinale Adsp*. 2010;(71):25-7.
9. C. Chastel. L'éradication de la variole : menaces persistantes et développements nouveaux. *Virologie*. 13 janv 1998;2(1):9-16.
10. Comment fonctionnent les vaccins ? [Internet]. [cité 6 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work>
11. Quels sont les bénéfices de la vaccination ? [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: </determinants-de-sante/vaccination/articles/quels-sont-les-benefices-de-la-vaccination>
12. Bruno Guy, Mélanie Saville, Jean Lang. Développement d'un vaccin tétravalent contre la dengue. *Virologie*. 1 sept 2010;14(5):311-21.
13. Production - Sanofi Pasteur [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/your-health/vaccines/production/production-process>
14. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2015 déc [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/4)
15. WHO_VSQ_97.01_fre.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf;jsessionid=368260AC9A5F643A3526BFEFA9A86989?sequence=1

16. ANSM. Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10) [Internet]. 2013 [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/48614/625128/version/1/file/ICH-Q10_Mai2013.pdf
17. ISO - À propos de l'ISO [Internet]. ISO. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/about-us.html>
18. FERoyARD A. CONSTITUTION D'UN DOSSIER D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE D'UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN ET SES DIFFERENTES PROCEDURES D'ENREGISTREMENT EN EUROPE. [Rouen]: UNIVERSITE DE ROUEN U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE; 2014.
19. LAROUSSE. Définitions : qualité - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%c3%a9/65477>
20. ISO - ISO 9000 — Management de la qualité [Internet]. ISO. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/iso-9001-quality-management.html>
21. ISO 10005:2005(fr), Systèmes de management de la qualité — Lignes directrices pour les plans qualité [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:10005:ed-2:v1:fr>
22. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
23. PDCA, la roue de Deming - KAIZEN SOFT SKILLS [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.kaizen-skills.com/pdca-la-roue-de-deming/>
24. Hennion R, Makhoulouf A. Les fiches outils du Lean Six Sigma. Editions Eyrolles; 2016. 223 p.
25. LE S. QUELLE PLACE ALLOUER A LA GESTION DE LA PERFORMANCE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE OÙ LA QUALITE DES PRODUITS DE SANTE EST LA PRIORITE ? [Diplome d'état de docteur en pharmacie]. [Lyon]: UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1 ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon; 2017.
26. SANOFI PASTEUR. PROCEDURE INTERNE Traitement des anomalies - confidentiel. 2020.
27. éditoriale L. La Méthode DMAIC : Guide complet de cette méthode [Internet]. Nutcache. 2017 [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.nutcache.com/fr/blog/methode-dmaic/>
28. DMAIC - Our Favorite 6 Sigma Word of the Day! [Internet]. Transforming Solutions. 2020 [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://transforming.com/2020/04/22/what-is-dmaic/>
29. Méthode des 5 pourquoi : Le guide pratique en 3 étapes [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://everlaab.com/methode-des-5-pourquoi/>

30. Hohmann C. Les leçons de management [Internet]. Lean Management. 2014. Disponible sur: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/lean-management/362-les-lecons-de-management-de-candy-crush>
31. SANOFI PASTEUR. PROCEDURE INTERNE Traitement des CAPA - confidentiel. 2020.
32. AFNOR [Internet]. Groupe AFNOR. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.afnor.org/>
33. revamping — Wiktionnaire [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://fr.wiktionary.org/wiki/revamping>
34. PILLOT A. AMELIORATION DE LA GESTION DE L'ACTIVITE D'UNE UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE GRACE AU MANAGEMENT VISUEL [Thèse d'exercice]. [Faculté de Pharmacie de Dijon]: Université de Bourgogne UFR des Sciences de Santé Circonscription Pharmacie; 2016.
35. Sabre M. Qu'est-ce que la standardisation ? [Internet]. Picomto. 2019 [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.picomto.com/quest-ce-que-la-standardisation/>
36. La Méthode des 5S ou la standardisation du travail, par quoi commencer? [Internet]. Createch. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.createch.ca/fr/blogue/methode-5s-standardisation-travail>

Annexes

Annexe 1 : Tableau de pilotage des anomalies

TABLEAU DE PILOTAGE ANOMALIES V14		Anomalie Technique		A Investiguer				A clotûrer S + 3	A clotûrer S + 2	A clotûrer S + 1	A clotûrer S en cours
Enqueteurs		J à J+5	J ≥ 6	MLED Vide	Rédaction en cours	Template à faire	Report Qop à faire				5/9
fast-track < 30 j 1 report 2 reports fait alerte question		sujets à traiter, nouvelle entrée:									
JD	Julien							Attention pas de clôture en S53 (ou à la marge)			
CB	Clotilde										
	Sylvain										
	Gregory										
	Moly										
	Jean Paul										
SM	Stéphanie										
	Mohamed										
	Morgane										
	Support SWAT										
IA											

REGLES - PILOTAGE ANOMALIES

Point HEBDOMADAIRE (LUNDI) :

1. Préparation en amont du point de pilotage sur iObeya
2. Partage des KPIs de la semaine n-1
3. Identification des sujets à traiter et nouveaux évènements à déclarer
4. Revue des anomalies en cours de classification + identification des fast Track + mise en place d'action si délai > 5 jrs
5. retour des anomalies à prioriser pour besoin supply suite au PEQ DDL
6. Identification par chaque acteur des anomalies à engager en S+1, S+2, S+3
7. Revue des anomalies à date de fin proche pour identification de report (V14 ou CSQ local/site)

Point QUOTIDIEN :

1. Préparation en amont du point de pilotage sur iObeya
2. Identification des sujets à traiter et nouveaux évènements à déclarer
3. Identification des anomalies Fast Track dont le traitement < 7 jours
4. Revue des anomalies en cours de classification et mise en place d'action si délai > 5 jrs
5. Identification d'éventuelles actions ou points de blocage pour les anomalies engagées en relecture ou clôture
6. Suivi des actions en cours identifiées pour l'avancement des anomalies

PARTICIPANTS

- PI
- QOP
- Adjoint d'encadrement
- Relai Mtech
- Leader HSES
- GSQ
- Adjoint technique

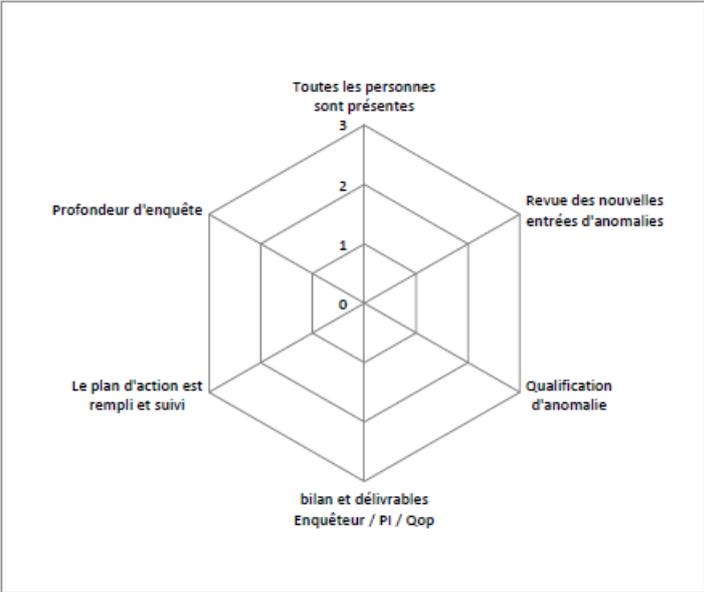
ENGAGEMENTS

- Démarrage à l'heure
- Court Maximum 15 min (30 min le Lundi)
- Concis : pas de résolution de problème >2 min

Radar Process confirmation Pilotage Anomalies Quotidien

Date : ... / ... /
 Routine :
 Périmètre :
 Animateur :

0 - Non pratiqué
 1 - En place partiellement
 2 - En place améliorabile
 3 - En place mature



Points forts	Points d'amélioration

Engagements :

Axes	0 - Non observé 1 - Pas fait 2 - Incomplet 3 - Mature	Critères factuels d'observation	Remarques
Toutes les personnes sont présentes		<input type="checkbox"/> La qualité est présente à l'instance <input type="checkbox"/> Les enquêteurs / PI / Responsables production sont présents à l'instance	
Revue des nouvelles entrées d'anomalies		<input type="checkbox"/> bilan des nouvelles entrées <input type="checkbox"/> les nouvelles entrées sont positionnées sur le board par l'enquêteur / Qop	
Qualification d'anomalie		<input type="checkbox"/> les nouvelles anomalies à qualifier sont identifiées et priorisées <input type="checkbox"/> les anomalies sont qualifiées dans les temps impartis	
bilan et délivrables Enquêteur / PI / Qop		<input type="checkbox"/> Le bilan des délivrables des 24 dernières heures est partagé <input type="checkbox"/> Les délivrables pour les 24 prochaines heures sont définis <input type="checkbox"/> les points de blocage sont identifiés	
Le plan d'action est rempli et suivi		<input type="checkbox"/> les points de blocage identifiés sont suivis sur le plan d'action (en faisant le lien avec la charge capa des personnes concernées (DCM, ...)) <input type="checkbox"/> les créneaux de travail QOP / enquêteurs / PI sont définis sur le plan d'action	
Profondeur d'enquête		<input type="checkbox"/> les anomalies dont la profondeur des enquêtes est à challenger sont identifiées ; le créneau est défini <input type="checkbox"/> les anomalies pouvant être traitées en fast track sont identifiées	

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

