



HAL
open science

Amélioration continue de la qualité : mise en place de la base de données ACT comme nouvel outil de gestion des audits

Kawthar Fatmi

► To cite this version:

Kawthar Fatmi. Amélioration continue de la qualité : mise en place de la base de données ACT comme nouvel outil de gestion des audits. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03555319

HAL Id: dumas-03555319

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03555319v1>

Submitted on 3 Feb 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 6 DECEMBRE 2021

PAR

Mme KAWTHAR FATMI

Né(e) le 20 juin 1995 à Martigues

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE : AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE – MISE EN
PLACE DE LA BASE DE DONNEES ACT COMME NOUVEL OUTIL DE
GESTION DES AUDITS**

JURY :

Président : Dr. Alain NICOLAY

Membres : Dr. Véronique ANDRIEU
Dr. Malia BENMANSOUR

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	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
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL <i>Chef de</i>
<i>Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

<p align="center">DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE</p>

<p align="center">PROFESSEURS</p>
--

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

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

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-LEDDET 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-CHESNEAU 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

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, je souhaite remercier Dieu qui m'a donné l'endurance dont j'avais besoin pour venir à bout de ces longues études. « Celui qui persévère, Dieu lui donne la patience, et aucun Homme n'a reçu de meilleur et de plus large don que la patience. »¹

Je souhaite également remercier M. Alain Nicolay d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse ainsi que le président de mon jury. Je remercie les membres qui ont accepté de se rendre disponibles afin de composer ce jury, Mme Véronique Andrieu et Mme Malia Benmansour.

J'adresse un immense merci du fond du cœur à ma précieuse famille pour leur accompagnement sans faille, tout au long de ces années d'études. Ces quelques lignes ne sauraient pleinement exprimer tout l'amour que je vous porte.

Maman, Papa, ce doctorat est pour vous. Puisse-t-il vous combler, vous rendre fiers et vous témoigner toute la reconnaissance que j'ai à votre égard. Merci infiniment pour tous vos sacrifices, pour l'amour inconditionnel et si pur avec lequel vous m'enveloppez. Merci pour le soutien que vous m'avez apporté et la confiance que vous m'avez accordée. Merci infiniment pour toutes vos prières qui me tirent vers le haut depuis toujours, et qui m'ont propulsées vers la réussite. Vous êtes pour moi, des étoiles qui me guident à travers la nuit. Que Dieu vous protège et vous fasse briller dans mon ciel pour de très longues années encore. Je vous aime tant.

Rachem, je te remercie d'être un grand frère aussi présent et attentionné. Tu m'as toujours regardé avec des yeux pleins de fierté et de bienveillance. Ces yeux-là ont été mes repères dans les moments de doute. Merci de m'avoir convaincue que j'étais capable de tout entreprendre et de tout réussir. Je suis honorée d'être ta petite sœur. Puisse Dieu t'accorder la réussite dans tout ce que tu entreprends ici-bas et dans l'au-delà. Je t'aime.

Turan, mon cher et tendre époux : merci pour ta patience, tes encouragements, ton écoute attentive et tes conseils constructifs. Ils ont été des alliés d'une valeur inestimable pendant cette longue période de rédaction. J'admire le génie dont tu fais preuve quand il s'agit de trouver des solutions aux problèmes que je peine à surmonter. Je t'admire. Avancer dans la vie à tes côtés est un privilège. Avec toi, tout paraît facile, simple et paisible. Merci pour ce « oui » prononcé à la mairie, en cette belle journée d'automne 2020. Je t'aime d'un amour qui grandit un peu plus chaque jour. Puisse Dieu permettre à cet amour de continuer à croître éternellement dans l'au-delà.

A mes amies proches qui se reconnaîtront, merci pour tous ces moments d'amitié partagés ensemble. Ils sont inoubliables. Je les porterai à jamais dans mon cœur en souvenir d'une jeunesse joyeuse et impérissable.

¹ Recueil de hadiths, *Sahih el-Bukhari*.

« 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. »

Table des matières

REMERCIEMENTS	8
ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	13
1. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, UN SECTEUR D'ACTIVITE PARTICULIER SOUMIS A UNE REGLEMENTATION STRICTE.....	14
1.1. QU'EST-CE QUE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ?.....	14
1.1.1. <i>Un acteur majeur du monde de la santé</i>	14
1.1.2. <i>Un secteur d'activité pas comme les autres</i>	16
1.1.3. <i>Le médicament : définition et enjeux</i>	16
1.2. LES CONTRAINTES REGLEMENTAIRES ENCADRANT LE CIRCUIT DU MEDICAMENT	17
1.2.1. <i>Les instances réglementaires</i>	17
1.2.2. <i>ICH, vers une standardisation des normes réglementaires</i>	20
1.2.3. <i>Les Bonnes Pratiques de Fabrication</i>	22
1.2.4. <i>Les normes ISO</i>	23
2. LA QUALITE, UNE EXIGENCE REGLEMENTAIRE AU CŒUR DES PRATIQUES INDUSTRIELLES	25
2.1. QU'EST-CE QUE LA QUALITE ?	25
2.1.1. <i>Définition</i>	25
2.1.2. <i>La non-qualité</i>	25
2.2. COMMENT S'ARTICULE LA QUALITE AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ?	26
2.2.1. <i>Le Système Qualité Pharmaceutique</i>	26
2.2.2. <i>La pyramide documentaire du Système de Management de la Qualité</i>	27
2.2.3. <i>La gestion du risque qualité</i>	29
2.2.4. <i>Les métiers de la qualité au sein d'une industrie pharmaceutique</i>	31
2.3. L'AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE	34
2.3.1. <i>Définition et introduction à l'amélioration continue</i>	34
2.3.2. <i>Concept du Lean Manufacturing : muda, principes et objectifs</i>	35
2.3.3. <i>Les outils Lean au service de l'Amélioration Continue</i>	39
3. L'AUDIT QUALITE, UN OUTIL INDISPENSABLE AU SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE.....	54
3.1. QU'EST-CE QUE L'AUDIT ?	54
3.1.1. <i>Définition et objectifs</i>	54
3.1.2. <i>Les différents types d'audits</i>	58
3.2. DEROULEMENT D'UN AUDIT	59
3.2.1. <i>Avant l'audit : planification et préparation</i>	60
3.2.2. <i>L'audit au jour J</i>	62
3.2.3. <i>La phase post-audit</i>	67
3.3. L'ATTITUDE ET LA COMMUNICATION A ADOPTER EN AUDIT	68
3.3.1. <i>L'attitude</i>	68
3.3.2. <i>La communication</i>	70
4. CAS PRATIQUE : MISE EN PLACE D'UN OUTIL DE GESTION DES AUDITS QUALITE : LA BASE DE DONNEES ACT AU SEIN DE L'USINE BDM-PS	73
4.1. CONTEXTE	73
4.1.1. <i>Présentation de BD</i>	73
4.1.2. <i>L'unité BDM-PS</i>	73
4.2. GESTION DES AUDITS CLIENTS A BDM-PS.....	74
4.3. LA BASE DE DONNEES INFORMATIQUE ACT.....	77
4.3.1. <i>AcT : Définition et contexte</i>	77
4.3.2. <i>AcT : objectifs</i>	79
4.4. DEPLOIEMENT D'ACT AU SEIN DE L'USINE DE BD-MPS PONT-DE-CLAIX	81
4.4.1. <i>Application de la méthode QQQCCP</i>	82
4.4.2. <i>OMOC : Outil d'analyse de l'impact du changement majeur</i>	85

CONCLUSION.....	89
BIBLIOGRAPHIE	91
FIGURES	97
TABLEAUX	98
ANNEXES.....	99
SERMENT DE GALIEN	105

ABBREVIATIONS

- AA : Approbateur d'actions
- AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et Criticité
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
- AO : Action Owner
- AQ : Assurance Qualité
- B/R : Rapport Bénéfice Risque
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- CC : Change Control
- CNQ : Coût de Non Qualité
- CQ : Contrôle Qualité
- CTD : Common Technical Document
- EMA : European Medicine Agency
- EWG : Expert Working Group
- FDA : Food and Drug Administration
- GMP : Good Manufacturing Practices
- GRQ : Gestion du Risque Qualité
- IA : Initiateur d'Action
- ICH : International Conference Harmonisation
- IPC : In Process Control
- ISO : International Standardization Organization
- MHLW : Minister of Health, Labour, Welfare
- NQ : Non Qualité
- PA : Administrateur du process
- PDR : Plan de Remédiation
- R&D : Recherche et Développement
- SMQ : Système de Management de la Qualité
- SOP : Standard Operating Mode
- SQP : Système Qualité Pharmaceutique

INTRODUCTION

Ce travail de thèse vise à présenter en premier lieu l'industrie pharmaceutique sous plusieurs angles. D'abord en abordant l'aspect réglementaire très strict qui régit ce secteur en France et à l'international, ensuite en précisant l'importance du management de la Qualité non pas comme un concept figé mais en mouvement.

En effet l'implication des industriels dans l'amélioration continue de leurs pratiques est fondamentale pour assurer une production performante. Le Lean Manufacturing ainsi que certains de ses outils sont expliqués et l'importance de leurs rôles au sein d'une entreprise pharmaceutique est démontrée.

Par ailleurs l'audit est minutieusement détaillé afin d'en saisir l'importance au sein d'un système de management de la qualité efficace. Enfin un cas pratique issu de ma propre expérience professionnelle au sein d'une entreprise de packaging primaire est présenté. La méthode de déploiement d'un outil de suivi d'action est expliquée, tout en mettant en lumière l'évolution des pratiques industrielles à l'aire de la maîtrise de l'intégrité des données.

Cette thèse démontre la complexité du milieu industriel pharmaceutique, et l'importance d'en comprendre la législation afin d'y être conforme. Le pharmacien se doit d'avoir un esprit centré sur la qualité ainsi que son amélioration continue. Il est le garant de la qualité, de l'efficacité et de la sûreté du médicament tout au long de son cycle de vie. Son rôle ultime est celui de protéger le patient qui se trouve en bout de chaîne et « de ne jamais oublier sa responsabilité et ses devoirs envers le malade et sa dignité humaine. » (1)

1. L'industrie pharmaceutique, un secteur d'activité particulier soumis à une réglementation stricte

1.1. Qu'est-ce que l'industrie pharmaceutique ?

1.1.1. Un acteur majeur du monde de la santé

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe toutes les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation de médicaments à usage humain ou vétérinaire. C'est l'un des secteurs d'activité les plus rentables au monde. En effet en 2019, le marché mondial du médicament atteignait 1106 milliards de dollars de chiffre d'affaires.(2)

Ce marché est majoritairement réparti dans trois zones géographiques :

- L'Amérique du Nord qui représente 47,5% du marché pharmaceutique mondial en prix producteur,
- L'Europe à hauteur de 23,2%,
- Suivi de très près par l'Asie et le Pacifique qui détiennent 22,5% de part de marché.

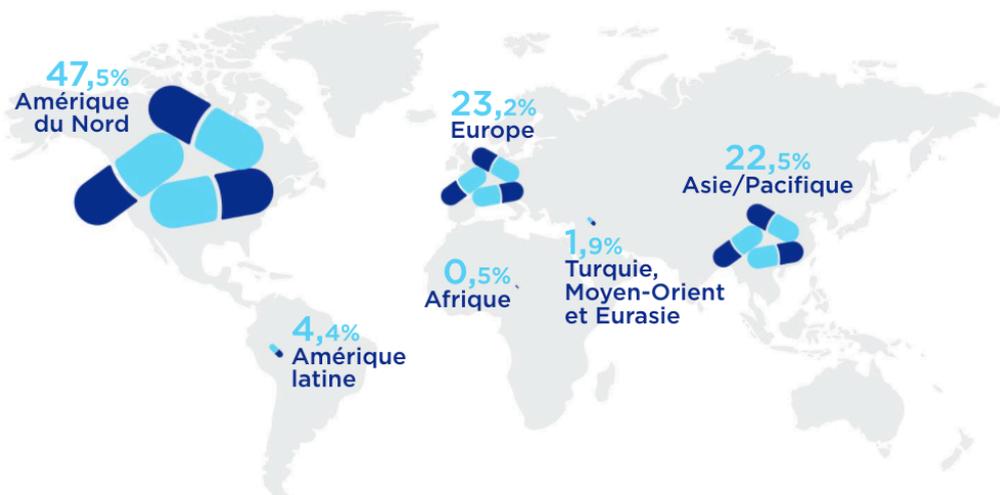


Figure 1 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2019 (en prix producteur) (3)

Cette répartition du marché dominée par les Américains est d'autant plus soulignée par le classement des 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales paru en 2019. On y retrouve six géants américains et quatre européens dont deux suisses, un français et un anglais.

		Chiffre d'affaires PFHT (en Md\$)	Part de marché
1	JOHNSON & JOHNSON (Etats-Unis)	53,5	5,1%
2	NOVARTIS (Suisse)	51,1	4,9%
3	ROCHE (Suisse)	47,2	4,5%
4	PFIZER (Etats-Unis)	46,6	4,4%
5	MERCK & CO (Etats-Unis)	43,4	4,2%
6	ABBVIE (Etats-Unis)	40,8	3,9%
7	SANOFI (France)	40,6	3,9%
8	GLAXOSMITHKLINE (Royaume-Uni)	39,5	3,8%
9	BMS (Etats-Unis)	37,1	3,5%
10	LILLY (Etats-Unis)	31,2	3,0%

Figure 2 : Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2019 (3)

L'industrie pharmaceutique est un acteur majeur du monde la santé en perpétuelle mutation. En effet, la production chimique traditionnelle du médicament se voit concurrencée par le développement des biotechnologies qui représentent un levier de croissance important pour les industriels. Aujourd'hui l'innovation thérapeutique n'est plus dans la recherche du blockbuster mais dans le développement de produits de niche.

Johnson & Johnson détient la 1^{ère} place de l'industrie pharmaceutique la plus rentable au monde. Leur particularité réside dans le fait qu'ils sont très diversifiés et que cela contribue à maintenir leur place de leader de la santé. En plus de produire des dispositifs médicaux, ils sont présents dans de nombreuses aires thérapeutiques comme l'immunologie, l'oncologie, les maladies infectieuses et les vaccins, les maladies métaboliques et cardiovasculaires, les maladies respiratoires et la neuroscience. Certains de ces domaines thérapeutiques ont dominé le marché mondial en 2019.

Oncologie	13,2%
Antidiabétiques	8,8%
Maladies auto-immunes	7,9%
Maladies respiratoires	4,2%
Douleur	4,0%
Anticoagulants	4,0%
Antihypertenseurs	3,4%
Antibiotiques	3,3%
VIH	3,0%
Santé mentale	2,9%

Figure 3 : Les principales aires thérapeutiques en 2019 (3)

Cette introduction de thèse visait à présenter le secteur de l'industrie pharmaceutique et à démontrer qu'il est en pleine refonte. L'industrie telle qu'on la connaît aujourd'hui est métamorphosée. Elle intègre l'évolution de la médecine qui devient de plus en plus personnalisée et adapte sa stratégie en investissant dans la R&D du bio médicament destiné aux thérapies ciblées.

1.1.2. Un secteur d'activité pas comme les autres

« L'industrie pharmaceutique est une industrie à part entière, mais également une industrie tout à fait à part » (4) . En effet, elle produit des biens de grande consommation et d'une nature très particulière puisqu'ils ont une visée thérapeutique. Le médicament n'est pas un produit anodin. Il répond à une définition précise (cf §1.1.3), obéit à une réglementation très stricte (cf §1.2), et s'inscrit dans un circuit hautement qualifié et surveillé. Le médicament est l'un des produits de consommation les plus encadrés. L'enjeu est de taille car au bout de la chaîne, le produit fini est destiné à être administré à un patient humain. L'industrie pharmaceutique est donc garante de la sécurité du patient, et se doit de procurer des médicaments qui soient efficaces et d'une qualité irréprochable.

1.1.3. Le médicament : définition et enjeux

L'ensemble des pays de l'Union Européenne partagent la même définition du médicament. Le Code de la Santé Publique (article L.5111-1) définit le médicament ainsi : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (5)(6)

Le médicament est composé :

- d'une substance active : une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme,
- d'excipients : des substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effets notoires.

Chaque médicament contient donc une ou des substances actives vouées à soigner une pathologie ou du moins à soulager une douleur liée à une pathologie. Cependant, ces substances actives peuvent se révéler nocives pour l'organisme. Tout médicament est associé à une notice dans laquelle on peut trouver une liste d'effets indésirables qui peuvent survenir lors de sa prise. Paracelse, un médecin, philosophe, alchimiste et théologien du XV^{ème} siècle originaire de l'actuelle Suisse disait « *toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison, seule la dose fait qu'une chose n'est pas poison* ».

Le médicament est donc un produit très complexe et son cycle de vie en témoigne (Annexe 1). Avant que les industriels ne puissent entamer le processus de fabrication, ils doivent obtenir l'autorisation qui permettra de mettre sur le marché le candidat médicament. Cette autorisation n'est donnée que lorsque le rapport bénéfice/risque est jugé favorable. (cf §1.2.1.1.)

La qualité du médicament est surveillée à toutes les étapes de sa vie, de sa conception jusqu'à sa dispensation. C'est une chaîne de responsabilités dans laquelle les pharmaciens jouent un rôle essentiel. Depuis sa mise au point en recherche jusqu'à sa mise sur le marché, de nombreuses réglementations régissent les étapes de fabrication et de commercialisation du médicament. Ces normes garantissent des produits sûrs et efficaces pour les patients.

1.2. Les contraintes réglementaires encadrant le circuit du médicament

1.2.1. Les instances réglementaires

1.2.1.1. *En France*

L'application des réglementations pharmaceutiques est du ressort de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). C'est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé.

Cette agence a été créée dans le but de garantir la sécurité des médicaments et produits de santé. Comme expliqué précédemment, tout produit de santé présente des bénéfices mais aussi des risques, c'est la notion de "balance bénéfice/risque".

Le rôle de l'ANSM est de s'assurer que cette balance soit positive, c'est-à-dire que les bénéfices pour le patient soient supérieurs aux risques tout au long du cycle de vie du produit de santé. « C'est pourquoi l'ANSM exerce une surveillance constante des médicaments, dans le but

de vérifier de façon continue que cette balance B/R reste positive après la commercialisation, en vie réelle.» (7)

En France c'est à l'ANSM qu'incombe la responsabilité de délivrer ou non l'AMM d'un médicament, en effectuant l'évaluation scientifique et technique poussée de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des candidats médicaments. Pour se faire, elle examine le dossier de demande d'AMM déposé par le demandeur qui se présente sous la forme d'un CTD (Common Technical Document) subdivisé en plusieurs modules. Le 3^{ème} module est entièrement consacré à la Qualité.

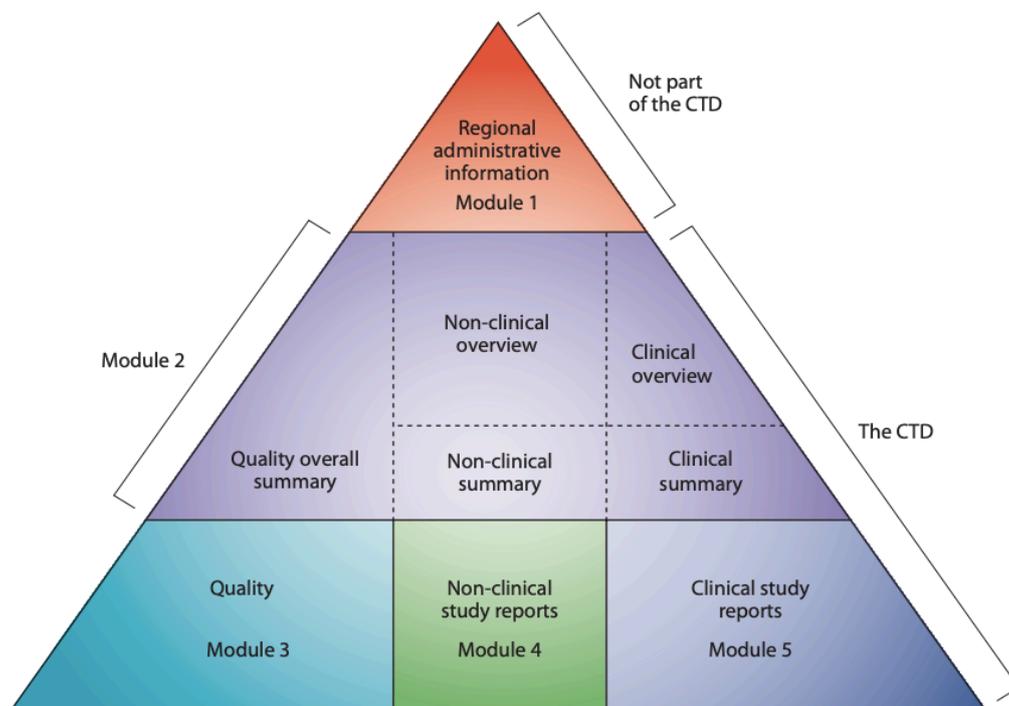


Figure 4 : Les modules du CTD (Common Technical Document) (8)

1.2.1.2. En Europe

Il existe une Agence Européenne du Médicament (EMA) qui était basée à Londres depuis sa création en 1995 mais qui a dû être déplacée aux Pays-Bas à la suite du BREXIT. Cette agence a un rôle de conseil et de coordination envers les États membres. Elle apporte son avis éclairé sur tous les questionnements en rapport avec les médicaments, et surtout elle coordonne l'évaluation scientifique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments développés par les industriels de l'UE avant leur mise sur le marché.

Elle se compose d'un grand nombre d'experts répartis dans 6 comités chacun spécifique d'un type de médicaments :

- le comité des médicaments à usage humain (CHMP),
- le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP),
- le comité des médicaments orphelins (COMP),
- le comité des médicaments à base de plantes (HMPC),
- le comité des thérapies innovantes (CAT),
- le comité pédiatrique (PDCO),

et enfin un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) (9). Ces experts ont pour mission principale de rédiger des avis scientifiques d'évaluation des médicaments qui sont fondés sur les essais cliniques que l'on retrouve dans le module 5 du CTD. Les règles à observer lors de ces essais cliniques sont actuellement fixées par des directives européennes.

L'EMA possède aussi un rôle important dans l'octroi des AMM. En effet, si un industriel souhaite déposer son dossier directement à l'EMA et que la Commission Européenne juge le dossier favorable, alors le médicament pourra être commercialisé dans l'ensemble des pays de l'UE. Ce type de procédure est appelé « la procédure centralisée de demande d'AMM » et elle est particulièrement applicable dans le cas des nouvelles thérapies émergentes. L'avantage réside dans le fait que le médicament soit rendu disponible dans l'ensemble du marché européen, facilitant ainsi l'accès thérapeutique aux patients.

Il existe 2 autres types de procédures : la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée. Ces procédures sont toutes les deux basées sur le principe selon lequel « les membres font confiance à leurs évaluations scientifiques respectives et reconnaissent de façon réciproque les autorisations nationales de mise sur le marché existante. » (9)

Avec l'émergence des bio médicaments, l'industrie pharmaceutique évolue de plus en plus dans un cadre réglementaire européen. L'ensemble de la législation applicable aux médicaments dans l'UE est reprise dans l'Eudralex, une base de données juridique comportant 10 volumes et entièrement consultable sur la page internet Eudralex de la Commission Européenne. (10) Ce recueil de lois existe aussi sous un format e-book appelé *Eudrabook* (11). Le 1^{er} volume est consacré aux médicaments humains.

1.2.1.3. Dans le monde

Outre le système européen, les deux autres grandes instances réglementaires du médicament dans le monde sont la Food and Drug Administration (FDA) américaine et le ministère de la santé japonaise (MHLW). A la différence de l'agence française et européenne, les activités de la FDA et du MHLW ne sont pas uniquement centrées sur le médicament et les produits de santé. Cela n'empêche pas que la communication d'ordre pharmaceutique entre les 3 régions du monde est bien ancrée. En effet, l'Europe, le Japon ainsi que les États-Unis sont connus pour être les régions fondatrices de l'ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

1.2.2. ICH, vers une standardisation des normes réglementaires

Nous avons listé les principales instances réglementaires qui encadrent l'activité industrielle pharmaceutique, chacune de ces instances met en place des règles bien établies propres à leur territoire et que les industriels se doivent d'appliquer. Néanmoins devoir s'adapter à chaque type de règle selon les régions peut compliquer la mise sur le marché des médicaments car les industriels doivent parfois subir des répétitions inutiles d'étapes réglementaires.

L'ICH est un processus d'harmonisation des exigences en matière de médicaments à usage humain qui a pour objectif d'uniformiser les règles et de les rendre commune aux 3 régions. Ainsi le but ultime est de pouvoir accélérer le progrès thérapeutique en améliorant la disponibilité des produits pharmaceutiques sur le marché tout en maintenant leur qualité, leur efficacité ainsi que leur sécurité.

Cette organisation est composée entre autres de plusieurs groupes d'experts appelés EWG (Experts Working Groups) en partie constitués par des représentants des 3 membres fondateurs. Ainsi, les experts peuvent examiner ensemble les différences dans les exigences entre les 3 régions et développer à travers un dialogue constructif, un consensus scientifique pour concilier les différences constatées.

Cette organisation a mis en place une série de guides ou lignes directrices sur différents sujets qui sont classés en 4 catégories distinctes :

- Les guidelines qualité,
- Les guidelines efficacité,

- Les guidelines sécurité,
- Les guidelines multidisciplinaires qui traitent de sujets croisés ne pouvant être exclusivement répertoriés dans l'une des 3 catégories ci-dessus.

L'ICH a réalisé un travail considérable afin de définir une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Ci-dessous, une liste des lignes directrices qualité.

Q1A - Q1F Stability	▼
Q2 Analytical Validation	▼
Q3A - Q3E Impurities	▼
Q4A - Q4B Pharmacopoeias	▼
Q5A - Q5E Quality of Biotechnological Products	▼
Q6A- Q6B Specifications	▼
Q7 Good Manufacturing Practice	▼
Q8 Pharmaceutical Development	▼
Q9 Quality Risk Management	▼
Q10 Pharmaceutical Quality System	▼
Q11 Development and Manufacture of Drug Substances	▼
Q12 Lifecycle Management	▼
Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products	▼
Q14 Analytical Procedure Development	▼

Figure 5 : Listing des 14 lignes directrices qualité mises en place par ICH en 2021 (12)

Les guidelines ICH et particulièrement celles allant de Q7 à Q11 ont révolutionné l'univers de la production pharmaceutique. Nous n'irons pas dans le détail de ces guidelines mais il apparaît important de préciser que l'ICH Q7 est opposable réglementairement parlant, car c'est un guide qui correspond directement aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) aussi appelées Good Manufacturing Practices (GMP) (cf § 1.2.3). Par ailleurs de façon générale, les lignes directrices ICH ne sont pas obligatoires mais très fortement recommandées par les BPF.

1.2.3. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

L'OMS définit les BPF comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant 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 ». (13)

Le premier projet de texte de l'OMS concernant les BPF a été rédigé en 1967 et après quelques révisions, il fut intégré en 1969 à la première version du système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international. (14)(15)

En 1992, les Bonnes Pratiques de Fabrication deviennent imposables en Europe après l'implémentation d'une directive de la Commission Européenne 91/356. (16)(17). Depuis, les BPF ont énormément évoluées et fait l'objet de révisions périodiques. Certains de ces changements se sont produits avec l'entrée de nouveaux référentiels en vigueur tels que les recommandations ICH que nous avons abordés précédemment (cf. § 1.2.2).

Les BPF sont donc un ensemble de règles que doivent suivre scrupuleusement les laboratoires pharmaceutiques pour produire des médicaments de qualité. « Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini. » (18) Le recueil des BPF comporte un nombre élevé de directives liées au processus de production et de distribution des médicaments.

Ces réglementations sont liées aux locaux, au matériel de production, aux documents et procédures, à la traçabilité de ces derniers, au processus de fabrication, aux règles de contrôle qualité mais aussi à la qualification et à la formation du personnel de production qui représente un maillon essentiel de l'industrie pharmaceutique.

Les directives prévues par ces BPF permettent d'éviter des erreurs durant le processus de fabrication du médicament qui peuvent présenter un danger pour le patient qui se trouve en bout de chaîne. Il existe 3 types d'erreurs majeures :

- Les oublis,
- Les confusions,
- Les contaminations microbiennes, chimiques, particulières et croisées.

En effet, la fabrication des médicaments se compose d'une succession d'opérations complexes qu'il faut suivre dans un ordre précis. L'oubli d'une étape impacte négativement la qualité du produit fini. Le fait de fabriquer plusieurs médicaments qui se ressemblent peut également conduire à des confusions (erreur de matière première, d'article de conditionnement) et à postériori engendrer des contaminations qui peuvent avoir de graves conséquences sur la santé du patient.

Les BPF à la différence des normes ISO qui sont des normes générales (cf. §1.2.4.), sont spécifiques à l'industrie pharmaceutique. Elles constituent un référentiel strict, uniforme et législativement opposable lors des inspections effectuées dans des entreprises pharmaceutiques par les autorités compétentes. Chaque année, 650 inspections ont lieu dans les laboratoires pharmaceutiques et chez les grossistes répartiteurs, dont 10% sont inopinées et 10% ont lieu à l'étranger (19). Si le résultat de l'inspection confirme que l'industriel respecte les BPF, l'ANSM lui délivre un certificat de BPF reconnu dans toute l'Union Européenne.

Mais si l'ANSM ou une autre autorité de santé constate que l'établissement pharmaceutique ne respecte pas les BPF, et que ses manquements à la réglementation s'avèrent être graves, l'autorité compétente peut aller jusqu'à fermer définitivement l'établissement.

1.2.4. Les normes ISO

L'ISO est l'acronyme d'Organisation Internationale de Normalisation. C'est un organisme non gouvernemental et indépendant qui réunit 165 membres nationaux de normalisation. (20) A travers ses membres, l'ISO réunit des experts qui rassemblent leurs connaissances pour élaborer des normes internationales mais elles ne sont pas législativement opposables. Ce sont des normes dites d'application volontaire. Les normes sont des documents « comparables à une formule qui décrirait la meilleure façon de faire » (21). Elles couvrent un large éventail d'activités industrielles, techniques et économiques. Ces normes sont fondées sur des consensus et sont pertinentes pour les marchés qu'elles ciblent car elles apportent des solutions à des enjeux mondiaux.

Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, il existe 5 normes ISO relatives à la bonne pratique de la gestion de la qualité et au management du risque dont une qui est spécifique des industries de dispositifs médicaux :

- ISO 9000 :2015 → Systèmes de Management de la Qualité, principes essentiels et vocabulaires.

- ISO 9001 :2015 → Systèmes de Management de la Qualité, exigences.
- ISO 9004 :2015 → Systèmes de Management de la Qualité, lignes directrices pour l'amélioration de la performance.
- ISO 13485 :2016 → Dispositifs médicaux, système de management de la qualité, exigences à des fins réglementaires.
- ISO 31000 :2018 → Management du risque.

Nous avons pu constater dans cette partie que les réglementations qui encadrent le circuit du médicament sont complexes, mais tendent à s'harmoniser entre les 3 régions du monde afin d'améliorer la disponibilité des produits pharmaceutiques sur le marché international. Néanmoins, si cette uniformisation des pratiques réglementaires a pour objectif ultime le progrès thérapeutique, elle doit avant tout maintenir la qualité des produits fabriqués. Si le médicament est le produit le plus législativement encadré au monde, c'est parce que sa qualité doit être irréprochable pour protéger le patient à qui il sera administré.

2. La Qualité, une exigence réglementaire au cœur des pratiques industrielles

2.1. Qu'est-ce que la qualité ?

2.1.1. Définition

En entreprise, la notion de qualité vient du taylorisme, mouvement qui prône la meilleure façon de produire. L'ISO 9000 la définit comme étant « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences. » (22) En pratique, elle se décline sous 2 formes :

- La qualité externe : atteinte lorsqu'un produit ou un service répond parfaitement aux besoins et attentes du client. Cette forme de la qualité est mesurable à travers la satisfaction client. Assurer la qualité externe permet à l'entreprise de fidéliser sa clientèle, d'être compétitive face à ses concurrents et de dominer le marché sur lequel elle agit.
- La qualité interne : c'est la maîtrise et l'amélioration du fonctionnement de l'entreprise. Les bénéficiaires directs en sont la direction, le personnel de l'entreprise, ses actionnaires, et indirectement ses clients. Il est très difficile voir quasi impossible de faire de la qualité externe sans qualité interne. (23)(24)

Ainsi, la qualité est une discipline à part entière. Cette introduction à la qualité nous permet de mettre l'accent sur 3 points :

- La Qualité est une notion où la satisfaction du client est au cœur des préoccupations.
- La Qualité requiert l'utilisation d'outils et la participation de tous les acteurs en interne pour être atteinte.
- La Qualité n'est pas un concept figé, mais plutôt une façon de réfléchir qui évolue avec son temps et qui cherche à optimiser les processus pour garantir un résultat toujours meilleur que le précédent.

2.1.2. La non-qualité

La non-qualité (NQ) d'un produit ou d'un service est l'écart détecté entre la qualité souhaitée, et la qualité finalement perçue. Elle représente chaque année 20 à 30% de perte du chiffre d'affaire d'une entreprise (25). En effet la NQ est à l'origine de ce qu'on appelle le Coût de Non Qualité (CNQ), c'est à dire la somme des coûts résultant des dysfonctionnements internes

et externes (coût de l'arrêt d'une machine, coût de rapatriement de produits non conformes, perte de matière première, perte de client, dégradation de l'image de marque, etc).

Finalement, il est généralement plus coûteux de corriger les défauts ou les erreurs que de bien faire du premier coup. Ainsi pour une entreprise, faire de la qualité est un enjeu stratégique majeur puisque cela lui permet de gagner de l'argent et d'éviter les coûts engendrés par la NQ.

2.2. Comment s'articule la Qualité au sein de l'industrie pharmaceutique ?

2.2.1. Le Système Qualité Pharmaceutique

Toute industrie pharmaceutique se doit de posséder un Système Qualité Pharmaceutique (SQP) selon l'article 6 des directives 2003/94/CE et 91/412/CEE (26). C'est une exigence réglementaire qui régit les pratiques industrielles, et qui non seulement est mentionnée dans le chapitre 1 de la partie 1 des BPF mais qui trouve aussi écho dans la ligne directrice de l'ICH Q10 qui lui est entièrement dédiée (27)(28). La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement influencer la qualité d'un produit.

Dans les BPF, il est expliqué que pour atteindre plus sûrement le gage de qualité du médicament, l'entreprise se doit de posséder un outil fondamental, à savoir un système qualité pharmaceutique « bien conçu et correctement mis en œuvre, intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. » (27)

Concrètement, cela signifie que le SQP doit bénéficier :

- D'une documentation complète dont l'efficacité doit faire l'objet d'une surveillance,
- De postes devant être attribués à un personnel formé, compétent et numériquement suffisant, avec des responsabilités et des rôles clairement définis et attitrés,
- De locaux, matériels et installations adéquates, qui ont fait l'objet d'une validation,
- De processus mis en place pour assurer la gestion des activités externalisées liées par exemple aux fournisseurs de matières premières, ou d'articles de conditionnement,
- De systèmes de surveillance et de contrôles efficaces de la performance des procédés et de la qualité du produit, dont les résultats sont pris en considération pour la libération des lots,
- D'une équipe d'investigation dans le cadre des déviations et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles non-conformités dans le futur,

- D'un niveau approprié d'analyse des causes principales pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes,
- De contrôles sur les produits intermédiaires et de contrôles en cours de fabrication, c'est ce que l'on appelle les contrôles en cours de procédé ou IPC (In Process Controls),
- D'une évaluation après la mise en œuvre de tout changement dans le but de confirmer que les objectifs qualité sont atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit dû au changement implémenté, c'est ce que l'on appelle la maîtrise du changement ou CC (change control),
- De processus d'auto-inspection et/ou d'audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du SQP.

Toutes ces exigences réglementairement opposables peuvent paraître complexes à mettre en place, mais il existe une pyramide documentaire au sein de chaque établissement pharmaceutique facilitant la mise en œuvre de ce SQP.

2.2.2. La pyramide documentaire du Système de Management de la Qualité

Chaque industrie pharmaceutique se doit d'être dotée d'un système de documentation complet et efficace qui peut être représenté schématiquement par la pyramide documentaire ci-dessous. Au sommet de cette pyramide se trouve le manuel qualité, un document qui a pour but de décrire le SQP et qui sert de guide pour tout le système. On y trouve :

- La politique qualité définit par la direction, elle exprime les orientations et les intentions générales de l'entreprise en matière de qualité.
- Le domaine d'application du SQP dans lequel les activités du laboratoire sont énoncées ainsi que les références normatives, à savoir les BPF pour une industrie pharmaceutique ou l'ISO 13485 :2016 « Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires » (29) pour une entreprise de dispositif médical .
- L'identification des processus du SQP ainsi que leur séquençement, leur liens et interdépendances. Des cartographies et des logigrammes des processus peuvent être des outils utiles pour représenter les processus du SQP de façon visuelle.
- Les responsabilités de la direction au sein du SQP, en effet l'un des objectifs de ce manuel est de transmettre l'engagement de la direction vis-à-vis de la qualité. En ce sens, le manuel qualité est à la fois un outil de communication interne et externe à l'entreprise.



Figure 6 : La pyramide documentaire du système de management de la qualité (30)

En dessous du manuel qualité se trouvent les procédures, également connues sous le nom de procédures opératoires standardisées (POS ou SOP en anglais), ce sont des documents qui expliquent en détail comment doivent être accomplis les processus jugés critiques pour la qualité des médicaments. Une procédure représente la manière de mettre en œuvre tout ou une partie d'un processus précis en décrivant les activités du processus en question. Si le processus représente le « Quoi ? » alors la procédure représente le Qui fait Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? et Pourquoi ? (QOOQCCP) (31)

Les SOP qui décrivent les processus clés sont en général référées dans le manuel qualité par leur système de codification interne à l'entreprise. Ce sont des procédures qui sont exigées dans les BPF, à titre d'exemple et de façon non exhaustive, nous pouvons citer celles liées :

- Au nettoyage des locaux,
- A l'hygiène et à l'habillement du personnel,
- A la réception et au contrôle des matières premières, articles de conditionnement,
- Aux contrôles des produits aux différentes étapes de fabrication,
- Aux opérations de production,
- A la revue des dossiers de production de lots,
- Aux études de validation,
- A la maîtrise des changements,
- A la maintenance des équipements,
- A l'étiquetage,
- Au laboratoire de contrôle qualité,

- Aux méthodes d'échantillonnage,
- Aux défauts qualité, aux réclamations, aux investigations qui s'en suivent,
- Aux rappels de produit,
- A la documentation et à sa conservation, etc.

Ces procédures peuvent être rattachées à des documents enfants appelés instructions ou modes opératoires. En effet, les instructions vont décrire les tâches associées aux activités des processus, les formulaires quant à eux servent de supports aux enregistrements.

Enfin à la base de la pyramide nous retrouvons les enregistrements qui apportent la preuve du fonctionnement du SMQ, en conservant la trace écrite des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions et aux SOP. Ces documents incluent l'ensemble des données brutes qui permettent de retracer l'historique de chacun des lots fabriqués.

2.2.3. La gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité (GRQ) apparaît non seulement dans la partie 3 des BPF mais la ligne directrice ICH Q9 lui est également entièrement consacrée (32). La fabrication et l'utilisation d'un médicament, y compris ses composants, entraînent nécessairement un certain degré de risque. La gestion du risque est une composante importante d'un système qualité efficace. Elle est définie comme un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament.

$R = P \times G$

Le risque de façon générale se définit comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage (P) et de sa gravité (G). Le risque qualité ne représente qu'un seul élément du risque global. Il est difficile de développer pour l'application de la gestion du risque qualité, une approche qui soit commune à toutes les parties prenantes concernées par le risque. En effet, le dommage potentiel, sa probabilité d'apparition et sa gravité peuvent être perçus différemment selon la partie impliquée.

En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, la diversité des parties prenantes est large puisqu'elle comprend les patients, les professionnels de santé, ainsi que les politiques et l'industrie. La priorité est donnée à la gestion du risque qualité limitée à la protection du patient.

La gestion du risque qualité peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective. Selon les BPF, le système de GRQ doit garantir que :

- L'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient ;
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de GRQ est proportionné au niveau du risque considéré. (27)

Le processus de GRQ a pour but de coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques, en lien avec le risque. L'appréciation du risque qualité se fait à travers l'identification du risque, son analyse puis son évaluation. La maîtrise du risque quant à elle, inclut la prise de décision visant à diminuer et/ou accepter le risque.

Ainsi la conception du SQP doit intégrer les principes appropriés à la gestion du risque en incluant notamment l'utilisation d'outil adaptés tels que :

- Des formulaires de vérification, des diagrammes,
- Des procédures internes,
- AMDEC (Analyse de Mode de Défaillance et de leurs Effets et de leur Criticité)
- Des arbres de défaillance (Fault Tree Analysis)
- Des outils statistiques complémentaires, etc.

Analyse fréquence /gravité		Gravité			
		1	2	3	4
Fréquence	4	4	8	12	16
	3	3	6	9	12
	2	2	4	6	8
	1	1	2	3	4

Figure 7 : Grille AMDEC de cotation de risque (33)

Une équipe pluridisciplinaire capable de mener à bien le processus de gestion du risque qualité et de prendre des décisions éclairées doit être désignée. On retrouve souvent dans ce type d'équipe, des personnes issues des métiers de la Qualité.

2.2.4. Les métiers de la qualité au sein d'une industrie pharmaceutique

2.2.4.1. *L'Assurance-Qualité*

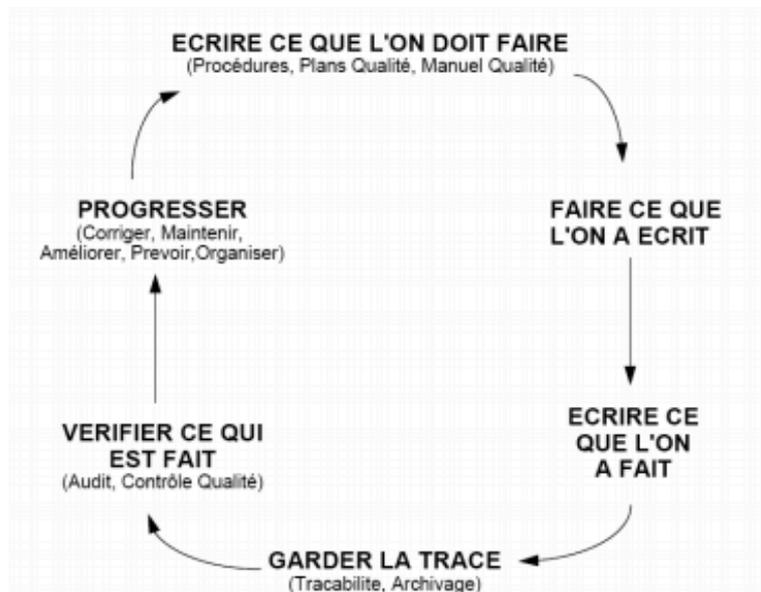


Figure 8 : Les règles d'or de l'assurance qualité (34)

L'AQ est la partie du management de la qualité visant à donner confiance aux tiers dans la capacité d'une organisation à délivrer un produit ou un service conforme à des exigences spécifiées en respectant des méthodes ou modes opératoires bien définis. La figure ci-dessus, qui rappelle la Roue de Deming (cf §2.3.3.1) reprend les règles primordiales de l'AQ :

- Décrire le mode d'exécution des tâches avec des documents formalisés (procédures, modes opératoires) → Écrire ce que l'on doit faire, puis faire ce que l'on a écrit.
- Être en mesure de prouver à tout moment qu'on a exécuté les tâches conformément aux documents (formulaire d'enregistrement, rapports de test) → Écrire ce que l'on a fait, puis en garder la trace.
- Rechercher des solutions à toutes les défaillances techniques rencontrées au cours de la production du produit → Progresser.
- Remettre en question les moyens pour accomplir les tâches avec des garanties de qualité optimales → Vérifier ce qui est fait, progresser.

Le système de l'AQ regroupe l'ensemble des activités de l'entreprise qui prévoient, mettent en œuvre et améliorent les conditions de production et la qualité du produit fini. L'AQ représente un ensemble d'actions effectuées pour que le médicament réponde aux critères de qualité

exigés. Elle vise à rechercher les anomalies éventuelles de production et à améliorer l'ensemble des pratiques ou procédures de production et contrôle. Il existe 4 acteurs majeurs dans le secteur de l'AQ.

Le directeur qualité : il définit la politique qualité de l'entreprise et coordonne sa mise en œuvre. Il est engagé dans une action d'amélioration continue, et donc chargé de prévoir les évolutions à moyen et long terme de la stratégie de l'entreprise en matière de qualité. Il supervise la réalisation d'audits internes, analyse les résultats et définit des axes de réflexion afin d'apporter des solutions aux problèmes rencontrés. Il s'agit aussi de l'animateur de la politique de la qualité. En effet, il réunit régulièrement les responsables qualité afin de faire le point sur les différents problèmes rencontrés ou pour améliorer la stratégie qualité. Il est aussi en relation avec les acteurs de la qualité extérieurs à l'entreprise, notamment les organismes de certification. Enfin, en tant que responsable d'équipe, il est amené à gérer les ressources humaines de son service. (34)

Le responsable de l'assurance qualité : il définit et coordonne la mise en œuvre de la politique d'assurance qualité. Sa mission est d'améliorer les produits et leur chaîne de production dans une entreprise tout en maîtrisant les coûts dans le but d'approcher le « zéro défaut ». Il met en place et suit les procédures qualité, il rédige le manuel qualité, veille au respect et à la maîtrise des prescriptions du système qualité. Par ailleurs, il peut être amené à planifier, organiser et veiller à la réalisation d'audits internes. Il identifie les dysfonctionnements et contribue à la recherche de solutions avec le personnel concerné intervenant au niveau du contrôle de la qualité. Un responsable d'assurance qualité doit avoir des connaissances approfondies des normes en vigueur. (34)

L'assureur qualité : il met en œuvre le système qualité, à savoir les procédures élaborées dans un domaine d'activité donné. Il organise et planifie des audits qualité en fonction des différents services concernés. Il peut être alors amené à proposer et à mettre en œuvre des actions qualité préventives ou correctives. (34) L'assureur qualité en production veillera à la conformité des Bonnes Pratiques de Fabrication. La qualité appliquée à la production est aussi appelée Assurance Qualité Opérationnelle, elle englobe des métiers où la présence sur le terrain et sur les lignes de production fait partie intégrante du quotidien des employés. Les personnes occupant des postes AQO sont souvent amenées à gérer des investigations.

Il est important de noter que les 3 types de métiers détaillés ci-dessus ont tous un rôle à jouer dans la planification, la réalisation et/ou le suivi des audits. Bien que le directeur qualité puisse être amené à déléguer cette responsabilité, il n'en demeure pas moins qu'il est de son devoir de s'assurer que les missions en lien avec les audits soient menées à bien.

L'auditeur qualité : il a pour mission d'évaluer l'existence, l'application du système qualité et son adéquation à un référentiel. Cette mission ne doit pas être confondue avec une inspection ou un moyen de contrôle. Au contraire, il doit permettre l'amélioration de la qualité. Un auditeur qualité travaille, soit au sein d'une entreprise, soit au sein d'un organisme certificateur. On le qualifie alors d'auditeur interne dans le premier cas, ou dans le second, d'auditeur externe (cf. 3.1.2.). L'auditeur interne est chargé de réaliser des audits, d'analyser les résultats, et éventuellement de proposer les actions correctives qui s'imposent, quoi que cette mission soit surtout la responsabilité de l'audité. L'auditeur peut définir des axes d'amélioration du système. Sa fonction se limite rarement à la réalisation d'audits. Il est généralement associé au processus de contrôle et sensibilise les différents services à l'importance et au fonctionnement de la qualité. Il peut aussi effectuer des audits chez les fournisseurs ou chez les sous-traitants de l'entreprise. Il aura alors plus un rôle de contrôle. L'auditeur externe est chargé d'accompagner des entreprises dans leur démarche de qualité. Il analyse le système qualité de la société, rédige des conclusions et des recommandations. Suivant ses rapports, la certification sera alors accordée ou non. Il peut également rédiger des audits à blanc permettant à l'entreprise d'évaluer la distance entre la réalité du fonctionnement de l'entreprise et les exigences des normes. Ainsi, il montre le travail qu'il reste à effectuer en vue d'une certification. (34)

2.2.4.2. Le Laboratoire de Contrôle Qualité

Le CQ a pour mission de vérifier si la production est conforme aux normes. Pour déterminer cette conformité, le service de CQ compare le résultat obtenu lors de test produit à des spécifications préétablies. Le CQ se préoccupe donc de la qualité du produit à un instant T, et va soit accepter le produit soit le refuser suivant les résultats.

Le contrôle de la qualité fait partie des exigences des BPF. C'est au sein du laboratoire de CQ que sont menées les activités d'échantillonnage et tout type de contrôles visuels, mécaniques ou physico-chimiques. On y retrouve les spécifications, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont

réellement été effectuées. Le laboratoire de CQ certifie que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Au sein de ce secteur CQ, nous allons retrouver trois acteurs principaux.

Le responsable du contrôle qualité : il définit les techniques de contrôle qualité afin de vérifier la qualité des produits. Sous l'autorité du directeur du département qualité, il est donc responsable de l'acceptation ou du refus des matières premières et des lots de produits finis ainsi que du contrôle de la stabilité des médicaments. De plus, il participe à l'élaboration des cahiers des charges concernant les matières premières ainsi que les articles de conditionnement. Enfin, il met en place des mesures destinées à améliorer la productivité et à diminuer les coûts du contrôle. Il a aussi des responsabilités de management puisqu'il participe au recrutement et à la formation de l'ensemble du personnel des laboratoires. (34)

Le responsable du laboratoire de contrôle : il a pour mission de définir les processus analytiques de contrôle des matières premières et des produits. Il planifie et met en place les analyses de contrôle dans le respect de la réglementation et des règles d'hygiène et de sécurité. Il a aussi des fonctions de gestion des ressources humaines. En effet, il s'occupe du recrutement, de l'évaluation ainsi que de la formation du personnel dans ce domaine. (34)

Le technicien de laboratoire de contrôle : il réalise des analyses biologiques, microbiologiques et physico-chimiques dans le respect de la réglementation et des règles de sécurité et d'hygiène afin d'évaluer la qualité des produits. Il reçoit des échantillons venant du service réception des marchandises, et des ateliers de fabrication. (34)

2.3. L'Amélioration Continue de la Qualité

2.3.1. Définition et introduction à l'amélioration continue

Selon l'ISO 9000:2015 (35), l'amélioration continue est définie comme étant une activité récurrente qui vise à améliorer la capacité à satisfaire aux exigences, et cela en augmentant la performance globale de l'entreprise et la satisfaction des clients. Cette démarche d'amélioration continue doit impliquer tous les acteurs de l'entreprise. En effet le processus d'amélioration du système de management de la qualité est un ensemble d'activités structurées qui doit être appliqué à toutes les parties de l'entreprise.

En ce sens, la stratégie de direction doit avoir pour but de déployer tous les outils, concepts, et principes qui améliorent les performances en productivité et qualité des produits, et cela de façon durable tout en réduisant les coûts. Par exemple, les retours d'information des clients, les audits ainsi que la revue du système de management de la qualité peuvent se révéler très utiles afin d'identifier des opportunités d'amélioration. L'amélioration continue s'appuie également sur des techniques connues sous les termes de Lean et Six Sigma. (36)

2.3.2. Concept du Lean Manufacturing : muda, principes et objectifs

Inspiré par l'inventeur du système de production Toyota, Taiichi Ohno et ses écrits tels que : *Toyota Production System, Beyond Large-Scale Production* (37), le Lean management est une méthode de gestion et d'organisation du travail qui vise à optimiser la performance industrielle et respecter les exigences du client en matière de coût-qualité-délai. Le Lean management sert à identifier et éliminer les gaspillages qui accompagnent les activités créatrices de valeur. En effet, « toute activité de valeur s'accompagne d'activités qui ajoutent des coûts, qui consomment des ressources, du temps, de l'énergie, etc, mais sans ajouter de valeur. » (38)

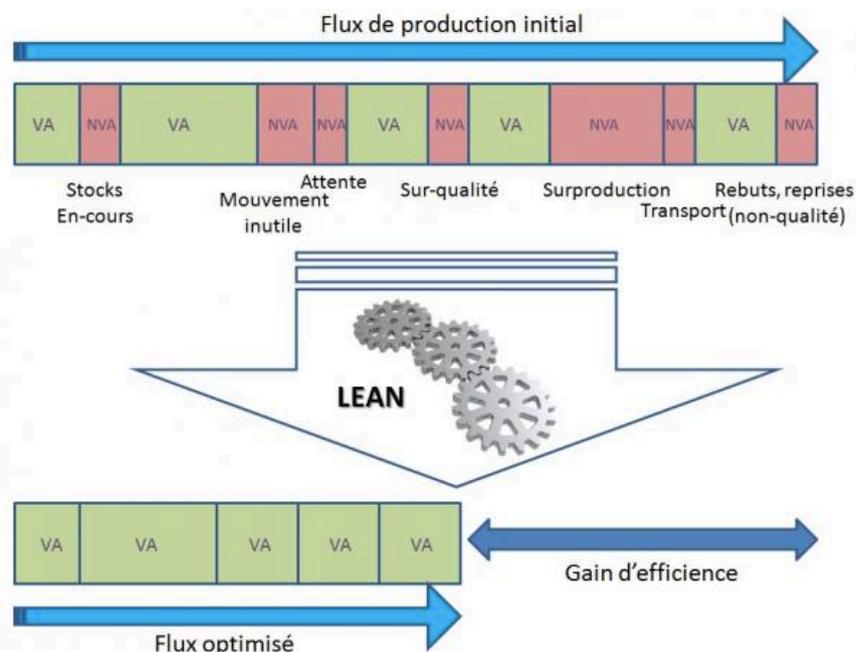


Figure 9 : Le Lean manufacturing et l'optimisation des flux (39)

Ces gaspillages, aussi appelés « Muda » en japonais, ont été répertoriés au nombre de 7 et même s'ils ont été identifiés dans le cadre de l'industrie automobile ils peuvent être appliqués à de nombreux autres secteurs comme celui de l'industrie pharmaceutique :

- **Les gaspillages provenant de la surproduction :**

C'est le muda qui survient quand la production est basée sur un système d'estimation des ventes. L'industrie se retrouve à produire plus que ce que le client demande. Taiichi Ohno considérait « la surproduction comme le pire de tous les gaspillages car il entraîne généralement tous les autres gaspillages » (38). En effet le muda de surproduction engendre inévitablement un encombrement inutile des stocks, mais aussi un ralentissement des flux qui occasionne à son tour le muda des temps d'attente et de transport. Afin d'éviter ce gaspillage, il convient de ne pas suivre un modèle prévisionnel de production. Le Lean sert justement à aligner la production sur la demande du marché en adoptant plutôt une logique de flux plus au juste, c'est à dire une logique Juste-à-temps. La mise en place de cette logique peut être rendue possible par l'utilisation de quelques outils Lean détaillés dans le paragraphe §2.3.3.

- **Les gaspillages provenant des temps d'attente :**

En effet quand la production d'une industrie se retrouve en attente ou pire encore, à l'arrêt, elle ne produit plus aucune valeur. Cela peut être dû à un retard de livraison de matière première, à une panne machine, à des contrôles qualité longs à effectuer et critiques pour continuer la production. Ce muda peut également provenir de temps d'attente trop longs entre les changements de série. Le Lean apporte des outils tels que le SMED pour regagner en fluidité et venir à bout de ce type de gaspillage (cf. §2.3.3.8.).

- **Les gaspillages occasionnés par les transports :**

Ce muda peut provenir d'une défaillance au niveau d'un flux de production mal optimisé, comportant des flux de matières illogiques (voyage à vide, déplacements multiples entre plusieurs sites de stockage, longues distances à parcourir entre les étapes d'un processus, etc). Ce muda est particulièrement redoutable dans l'industrie pharmaceutique puisqu'il accroît le risque de contamination croisée. En plus de recourir aux outils Lean pour remédier à ce muda (VSM, 5S (cf. §2.3.3.4.), etc) les BPF répondent déjà à ce gaspillage en stipulant que « les locaux doivent, de préférence être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées selon les niveaux de propreté requises ». (27)(40)

- **Les gaspillages dus aux stocks inutiles :**

Conséquence directe du muda de surproduction mais aussi de celui du temps d'attente, il entraîne une immobilisation financière importante ainsi qu'une perte d'espace de stockage. Il

ne concerne pas uniquement les matières premières utilisées en production, ou le produit fini stocké, ou les lots bloqués en attente d'être libérés après recontrôle. En effet le muda de surstockage peut aussi se répercuter dans les bureaux à travers les mails qui s'accumulent ou des dossiers en attente de traitement. Comme expliqué précédemment, la méthode Lean du juste-à-temps permet d'éviter la survenue de ce type de gaspillage.

- **Les gaspillages dans les processus de fabrication :**

Ce sont les opérations inutiles qui encombrant le processus et n'apportent aucune valeur ajoutée. Elles peuvent aboutir à la fabrication de produits non conformes aux spécifications du client. Ce gaspillage peut aussi désigner un processus trop complexe par rapport au prix de vente, il est alors à l'origine de la sur-qualité. Ces opérations dites inutiles constituent aussi une perte de temps puisqu'elles sollicitent les salariés alors qu'elles pourraient être supprimées ou simplifiées. Ce muda peut revêtir la forme d'un excès de contrôles dans le processus de fabrication, d'un programme informatique trop compliqué à utiliser et donc peu efficace pour tenir le rythme de production, d'un processus de validation nécessitant trop de signatures (41). Pour résoudre ce problème, le Lean préconise d'analyser puis cibler les besoins du client afin d'identifier où se trouve réellement la création de valeur ajoutée.

- **Les gaspillages dus aux mouvements humains inutiles :**

Ce muda est similaire à celui du transport, sauf qu'au lieu de concerner les produits et marchandises, il concerne les personnes. Il peut être causé par une mauvaise ergonomie du poste de travail, des procédures non optimisées ou une désorganisation des documents et des espaces de travail. Ce muda se répercute grandement sur la production de l'entreprise, puisque la main d'œuvre est l'une des causes racines majeures dans l'industrie pharmaceutique. (42) Ce gaspillage peut également porter atteinte à la santé et à la sécurité des équipes. (43)(41) Le 5S est l'un des outils Lean pouvant venir à bout de ce muda.

- **Les gaspillages dus aux pièces défectueuses :**

Aucune industrie pharmaceutique n'est à l'abri de ce gaspillage, celui des produits non conformes aux spécifications et faisant l'objet de déviations, c'est à dire une non-satisfaction d'une exigence ou un non-respect d'une procédure pouvant affecter la qualité du produit. Ce muda constitue une perte de temps et d'argent puisqu'il induit une mobilisation d'un ou plusieurs collaborateurs pour mener des investigations, et que parfois des lots entiers doivent être détruits car jugés non rattrapables à cause de leurs défauts. Ainsi, le lean préconise de

chercher la cause racine du problème, puis de mettre en place des actions correctives et/ou préventives pour faire en sorte que le problème ne survienne plus. Les cause racines de ces déviations peuvent prendre la forme d'un des mudas cités ci-dessus car un gaspillage peut souvent en engendrer un autre. C'est pour cela que le Lean cherche à identifier tous les gaspillages et à les éliminer un à un, ou du moins, à les réduire le plus drastiquement possible.

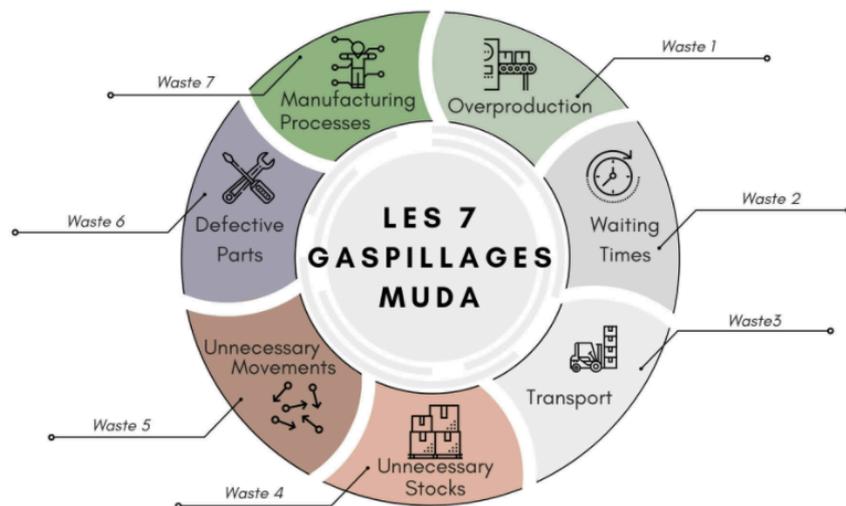


Figure 10 : Les 7 Mudras (44)

En plus des 7 gaspillages originels, un 8^{ème} gaspillage a été référencé en 2004 par Jeffrey Liker dans son livre *The Toyota Way – 14 Management principles from the world's greatest manufacturer* (45). Il s'agit du muda des compétences inexploitées, c'est à dire qu'une mauvaise exploitation du potentiel des salariés peut induire des pertes pour l'entreprise. C'est ainsi que la notion de Lean manufacturing devient ici le Lean management.

Le management humain vise à réduire ce type d'erreurs et à augmenter la productivité de l'entreprise tout en fédérant les collaborateurs autour de la logique d'amélioration continue.

Les 2 objectifs principaux du Lean sont donc la satisfaction complète des clients, ainsi que le succès de chaque salarié. En pratique dans le cas de l'industrie pharmaceutique, le Lean a pour objectif l'optimisation des processus de fabrication et vise le zéro défaut sur le produit fini que constitue le médicament. Au final, le client qui se trouve en bout de chaîne est le patient, et sa sécurité doit être assurée par la prise de médicaments certifiés qualitatifs et efficaces.

Le Lean est un processus participatif qui vise une transformation en profondeur de l'entreprise. Au-delà des outils, le Lean est une affaire de « valeurs partagées, un apprentissage du travail collectif, une exigence de tous les instants. » (46) En conclusion, le Lean vise la réduction des

gaspillages, et donc des pertes de temps, de matière, de potentiel et d'argent. Le Lean s'appuie donc sur 4 principes fondamentaux :

- **La compréhension des besoins clients**, plus communément appelé la voix du client (Voice of Customer) : c'est un principe de base du Lean qui consiste à écouter les clients pour identifier les critères importants à maîtriser sur un produit ou un service afin de pleinement les satisfaire. Cela permet aussi de se focaliser sur les activités qui apportent de la valeur, diminuant ainsi les gaspillages de surproduction et de processus de fabrication.
- **La réduction du temps de production**, à travers l'élimination des gaspillages de transports, de temps d'attente, ou de mouvements inutiles.
- **La fédération et la sensibilisation des collaborateurs** à l'amélioration continue à travers le management humain. Elle permet d'éradiquer les mudas de compétences inexploitées et par la même occasion, celui des pièces défectueuses fréquemment lié à la main d'œuvre.
- **L'analyse, la compréhension et la résolution des problématiques**. Il existe une multitude d'outils Lean permettant d'analyser des situations problématiques tels que les 5 pourquoi, le diagramme des 5M, l'AMDEC, le gemba walk, le brainstorming, le QQQQCCP, etc.

2.3.3. Les outils Lean au service de l'Amélioration Continue

2.3.3.1. La roue de Deming

Dans les années 1950, le consultant en gestion Dr William Edwards Deming a développé une méthode pour identifier pourquoi certains produits ou processus ne fonctionnaient pas comme ils le devraient. Son approche est depuis devenue un outil de stratégie populaire, utilisé par de nombreux types d'organisations. La roue de Deming permet de formuler des théories sur ce qui doit changer, puis de les tester dans une boucle de rétroaction continue représenté par le cycle PDCA ci-dessous. Sa mise en place doit permettre d'améliorer sans cesse la qualité d'un produit, d'un service, d'une organisation. (46)

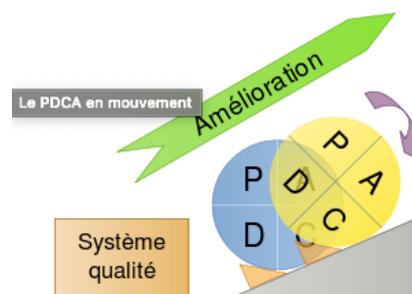


Figure 11 : La Roue de Deming (47)

Avec le cycle PDCA, les problèmes peuvent être résolus et des solutions instaurées de manière rigoureuse et méthodique en suivant les 4 phases du cycle.

<p>1 – Plan/Planifier</p>	<p>Préparer ce qui doit être fait, d’abord en identifiant le problème. Ensuite définir les priorités ainsi que les objectifs à atteindre dans le plan d’action. Puis faire en sorte d’énoncer les critères de réussite et de les rendre les plus mesurables possibles car ces critères seront essentiels dans l’étape 3 de vérification.</p>
<p>2 – Do/Faire</p>	<p>Développer, réaliser et mettre en œuvre le plan d’action défini en 1. Tester la solution potentielle au problème avec un projet pilote à petite échelle qui permettra de démontrer ou non si les changements proposés permettent d’atteindre les résultats souhaités. Rassembler les données qui permettent de témoigner que le changement a fonctionné ou non.</p>
<p>3 – Check/Vérifier</p>	<p>C’est la phase d’étude des résultats du projet pilote par rapport aux attentes définies dans l’étape 1. Les étapes 1 et 2 sont mises en comparaison pour analyser si l’idée mise en œuvre a été un succès ou non.</p>
<p>4 – Act/Agir</p>	<p>Si l’étape précédente a démontré que la solution n’est pas venue à bout du problème, alors il faudra réajuster et revenir à l’étape 1 de planification pour mettre en place une autre solution. Si l’étape 3 a démontré que la solution est efficace, alors l’étape 4 est la phase d’implémentation de la solution. Le processus ou produit amélioré devient la nouvelle référence, et il faut continuer à</p>

	chercher des moyens de l'améliorer de nouveau car le PDCA est un cycle et non pas un outil avec un début et une fin.
--	--

Tableau 1 : PDCA

À chaque étape, la roue de Deming avance d'un quart de tour. Cette avancée représente l'action de progresser. Si chaque étape est bien conduite, la roue ne pourra pas redescendre dans le sens contraire de son avancée. C'est ce que représente la cale orange sur la figure. Cette redescente peut être empêchée notamment grâce au retour d'expériences, à un système d'audits réguliers ou à un système documentaire qui capitalise les bonnes pratiques et les décisions.

2.3.3.2. Le diagramme des 5M

L'analyse des causes et des effets a été conçue par le professeur Kaoru Ishikawa dans les années 1960, un pionnier de la gestion de la qualité. La technique a ensuite été publiée dans son livre de 1990, *"Introduction to Quality Control"*. Ce diagramme a plusieurs appellations : le diagramme d'Ishikawa, le diagramme en arête de poisson ou en épi qui fait référence à sa forme, le diagramme de cause à effet ou encore le diagramme des 5M. Bien qu'il ait été développé à l'origine comme un outil de contrôle qualité, on peut tout aussi bien utiliser cette technique à d'autres fins comme :

- Découvrir la cause principale d'un problème.
- Découvrir les goulots d'étranglement dans les processus.
- Identifier où et pourquoi un processus ne fonctionne pas.

Lorsqu'un problème survient, il est important d'explorer tous les éléments qui pourraient en être la cause, avant de commencer à réfléchir à une solution. Ainsi, la redondance du problème peut être évitée. En effet, se concentrer sur une seule cause ne serait pas une solution efficace car elle ne réglerait qu'en partie le problème.

▪ Étape 1 : Identifier le problème

Tout d'abord, il faut identifier et noter le problème exact. Si le problème n'est pas clairement identifiable, alors il faut déterminer les personnes concernées, la nature du problème, le moment et le lieu où il s'est produit. Ensuite, le problème est écrit dans une case située à gauche d'une grande feuille de papier et une ligne horizontale est tracée sur la feuille à partir de la case. Cette

disposition, qui ressemble à la tête et à la colonne vertébrale d'un poisson, donne de l'espace pour développer des idées.

Problème
identifié



Figure 12 : La construction du diagramme d'Ishikawa

▪ **Étape 2 : Déterminer les principaux facteurs en cause**

Ensuite, il faut identifier les facteurs qui ont pu induire ce problème. Il peut s'agir de systèmes, d'équipements, de matériaux, de forces extérieures, du personnel, etc. C'est de là que vient l'appellation 5M, des 5 causes pouvant être à l'origine de la survenue du problème :

- Matières : les matières premières
- Matériel : l'équipement, les machines, le matériel informatique, les logiciels
- Méthodes : les méthodes techniques et procédures,
- Milieu : l'environnement, le contexte de travail
- Main d'œuvre : les interventions humaines, le personnel

Une ligne est ensuite tracée à partir de la "colonne vertébrale" du diagramme pour chaque facteur, et chaque ligne est étiquetée.

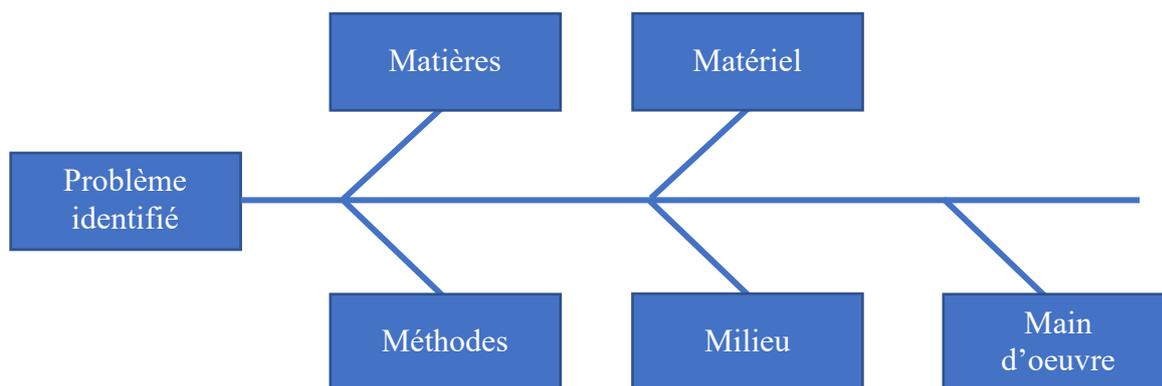


Figure 13: Le diagramme des 5M

- **Étape 3 : Identifier les causes possibles**

Maintenant, pour chacun des facteurs considérés à l'étape 2, un brainstorming (cf. § 2.3.3.6.) est établi sur les causes possibles du problème sous forme de lignes plus courtes partant des 5 étiquettes du diagramme. Lorsqu'une cause est importante ou complexe, il peut être préférable de la décomposer en sous-causes.

- **Étape 4 : Analyser le diagramme**

À ce stade, le diagramme est censé montrer toutes les causes possibles du problème. En fonction de la complexité et de l'importance du problème, les causes les plus probables sont approfondies. Cela peut impliquer la mise en place d'enquêtes, la réalisation de sondages, etc. Celles-ci seront conçues pour vérifier laquelle de ces causes possibles contribue réellement au problème.

Certaines variantes de ce diagramme existent, puisqu'on parle parfois des « 6M », lorsqu'on ajoute aux cinq domaines précédents, celui de la « Mesure » qui prend en compte le biais ou les erreurs liées aux outils permettant les analyses. Les entreprises de services parlent quant à elle des « 8M », et ajoutent à la version précédente, les notions de « management » et de « moyens financiers ».

2.3.3.3. La méthode des 5P

La stratégie des 5 Pourquoi est un outil simple et efficace pour découvrir l'origine d'un problème qui a été développé par Sakichi Toyoda dans les années 1930. Ce concept a été popularisé par

Taiichi Ohno dans les années 1950, et repris dans son livre *Toyota Production System : Beyond Large-Scale Production*.

Le concept des 5 pourquoi repose sur un principe simple : quand un problème survient, la question pourquoi est posée 5 fois jusqu'à remonter à la cause première du problème. Chaque élément de réponse est retrouvé dans la question suivante. Il se peut que la question soit posée plus ou moins de 5 fois mais en principe il est encouragé de remonter le plus possible dans le questionnement et de ne pas se satisfaire de réponses spontanées. Cette méthode permet donc remonter jusqu'à la cause racine d'un problème et peut être utilisée en complément du diagramme d'Ishikawa. En effet on peut rapprocher la règle des cinq pourquoi à la règle des « 5M ». Ainsi, à la question « pourquoi ce problème est apparu », il faudra se poser successivement les questions suivantes : Certaines causes proviennent-elles de la main d'œuvre ? Des matières utilisées ? Des méthodes ? Du milieu ou du contexte de travail ? Des machines ?

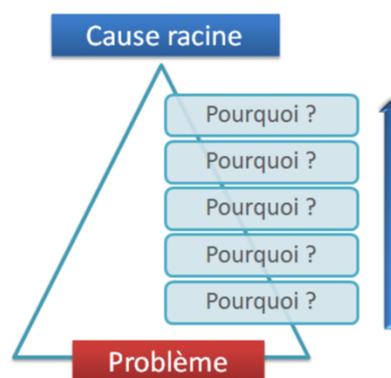


Figure 14 : Les 5 pourquoi ?(48)

2.3.3.4. Le 5S

D'origine Japonaise, et inventée dans le cadre de la production des usines Toyota, cette méthode tire son nom de chacune des cinq opérations à effectuer pour qu'elle soit efficace. Les mots japonais du tableau ci-dessous décrivent les étapes du processus d'organisation du lieu de travail.

Seiri = Supprimer/Trier	Débarrasser l'espace de travail en éliminant tous les articles qui ne sont plus nécessaires.
Seiton = Situer/Ranger	Organiser les articles du poste de travail pour optimiser l'efficacité et le flux.

Seiso = Scintiller/Nettoyer	Nettoyer, et améliorer l'état de propreté des lieux, pour que l'employé se sente bien dans un espace épuré et ordonné, mais aussi afin d'identifier plus facilement les problèmes s'ils surviennent.
Seiketsu = Standardiser	Faire en sorte que chacun puisse s'y retrouver facilement notamment en mettant en place des codes couleurs et des étiquetages connus de tous.
Shitsuke = Suivre/Maintenir	Être rigoureux, en appliquant strictement les quatre étapes précédentes pour que la méthode soit réellement performante, développer des comportements qui maintiennent le lieu de travail organisé sur le long terme.

Tableau 2 : les 5S

Le succès de cette méthode repose sur la participation active des salariés et leur investissement. De nombreux avantages peuvent être tirés de la méthode des 5S, tels que :

- L'élimination des mudas de mouvements inutiles et de transport,
- L'optimisation du temps de travail,
- L'amélioration des conditions de travail,
- L'augmentation de la productivité,
- La réduction des déchets (objets perdus, endommagés, etc),
- La diminution des accidents de travail,
- Le renforcement de la sécurité des salariés,
- Une meilleure qualité de la production,
- L'amélioration de l'image de l'entreprise.

2.3.3.5. *La méthode QQQQCCP*

Également originaire du Japon, le QQQQCCP est une méthode de questionnement qui permet de cerner précisément un problème, de le résoudre, et d'y apporter des solutions. Grâce à ses 7 facteurs explicatifs : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?, la méthode permet de visualiser le problème de façon claire et objective, à travers différentes perspectives suivant la question posée. Ainsi cette méthode peut être utilisée pour résoudre des problèmes complexes car il décortique chacun des aspects du problème.

Cet outil permet de faciliter l'identification du problème à travers la décomposition des différents axes de ce dernier et d'augmenter l'efficacité des actions à mener pour le résoudre (cf. tableau 3 ci-dessous). Le QQQQCCP est donc une méthode de planification stratégique qui fournit la définition des moyens pour atteindre les objectifs.

Questions	Axes	Énoncés	Contre-Énoncés
Quoi ?	Sujet général	Que fait-on ? Peut-on l'éliminer ?	Éliminer les tâches inutiles ainsi que le matériel inutile
Pourquoi ?	Objectif	Pourquoi cette étape est-elle nécessaire ? Clarifier l'objectif.	
Où ?	Localisation	Où cela est-il fait ? Doit-on le faire à cet endroit ?	Modifier l'enchaînement de ces étapes
Quand ?	Moment	Quel est le meilleur moment pour le faire ? Doit-on le faire à ce moment-là ?	
Qui ?	Personnes	Qui le fait ? Quelqu'un d'autre devrait-il le faire ? Pourquoi est-ce que je le fais ?	
Comment ?	Méthode	Comment le faire ? Est-ce la meilleure méthode ? Existe-t-il une meilleure méthode ?	Simplifier la tâche
Combien ?	Coût	Combien cela coûte-t-il maintenant ? Quel sera le coût après amélioration ?	Choisir une meilleure méthode moins coûteuse

Tableau 3 : Le QQQCCP (49)

2.3.3.6. *Le Brainstorming*

Le brainstorming a été inventé en 1940 par le publicitaire américain Alex Osborn. C'est une technique qui se pratique en groupe et qui vise à stimuler la créativité ainsi que la production d'idées nouvelles afin de résoudre un problème. Elle peut être utilisée en complément du diagramme d'Ishikawa. Cette technique est composée de 4 phases distinctes :

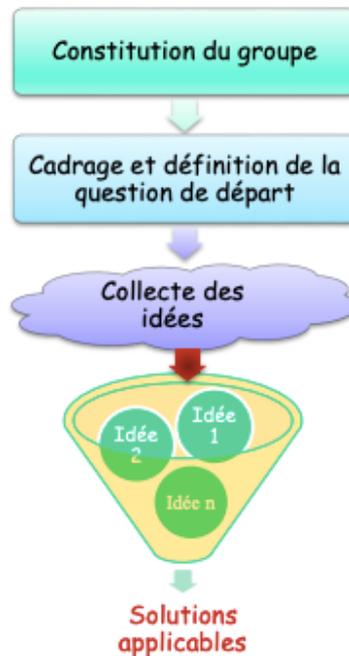


Figure 15 : Les étapes du brainstorming (50)

- **Étape 1 : La phase de constitution**

C'est la phase de création d'un groupe ni trop petit, ni trop grand, idéalement 4 à 6 personnes, au maximum 10 participants. Le groupe doit être hétérogène, avec des collaborateurs issus de spécialités différentes afin de favoriser la production d'idées variées. Il faut faire attention à ce que les liens hiérarchiques ne soit pas un frein à la participation de certains au sein du groupe.

- **Étape 2 : La phase de cadrage du sujet**

Elle consiste à définir la question de départ : celle-ci doit être claire et comprise par tous les participants, utile et réaliste par rapport aux moyens (temps, compétences, etc...). Plus le thème est cadré et la question précise, plus la collecte d'idée sera pertinente. (50)

▪ **Étape 3 : La phase de collecte d'idées**

Ici, c'est la spontanéité des participants qui est recherchée. En effet le but de cette phase n'est pas de trouver que des bonnes idées, c'est d'en trouver le plus possible. La quantité l'emporte ici sur la qualité. C'est pour cela que durant la collecte, il ne faut ni juger, ni critiquer les idées émises, et toutes les accepter. Ainsi, la libre expression des collaborateurs n'est pas impactée et ils sont encouragés à participer d'autant plus. Si après un certain temps les collaborateurs commencent à être à court d'idée, la libre association permet de relancer la créativité en invitant les participants à rebondir sur une idée afin d'en émettre une autre. L'utilisation de post-it par chacun des participants pour y noter les idées est conseillée. (51)(52)

▪ **Étape 4 : La phase de tri**

A la fin du brainstorming, une sélection des idées doit s'opérer. Pour cela on entame un tri en éliminant les doublons ainsi que les propositions hors du cadrage. Puis on se concentre sur les idées les plus pertinentes et qualitatives qui mènent à la mise en place de solutions réalistes, réalisables et rentables.

2.3.3.7. Le diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto est un outil qui tire son nom de Vilfredo Pareto, un économiste et sociologue italien du XIXème siècle, qui a fait le constat dans son étude sociologique des inégalités de revenus en Italie que « 20% de la population italienne détenait 80% des richesses ». Cette observation ponctuelle est en fait une régularité statistique puisqu'elle est aussi vérifiée à l'échelle de la population mondiale. (53) Joseph Juran, un des pères de l'assurance qualité, a repris ce concept pour le généraliser : la majorité d'un effet ou d'une conséquence provient d'une petite portion des causes de cet événement. (54)

Dans le monde industriel, on peut citer de nombreuses applications de ce principe statistique par exemple :

- 20% des clients permettent de réaliser 80% du chiffre d'affaires,
- 20% des produits stockés représentent 80% des coûts de stockage,
- 80% des retours clients proviennent de 20% de produits défectueux. (48)

Cette observation a mené à la loi de Pareto, qui stipule que « 20% des causes sont responsables de 80% des effets ». (55) L'outil qui a pour fondement cette loi, se présente sous la forme d'un histogramme, qui fait ressortir le ou les éléments les plus importants qui expliquent un

phénomène ou une situation. (52) Le diagramme de Pareto est donc un outil décisionnel qui hiérarchise les phénomènes par ordre d'importance et permet de traiter les 20% des causes majeures en priorité.

L'axe des abscisses représente les causes et l'axe des ordonnées, les effets du problème.

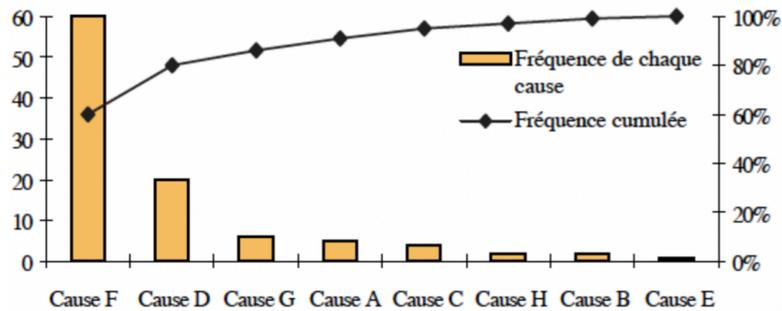


Figure 16 : Le diagramme de Pareto (48)

2.3.3.8. Le SMED

Défini dans la norme AFNOR NF X50-310 « Organisation et gestion de la production industrielle », le SMED (Single Minute Exchange of Die) est une « méthode d'organisation qui cherche à réduire de façon systématique le temps de changement de série, avec un objectif quantifié » (56). C'est un système de changement rapide de série qui a été mis au point par Shigeo Shingo en 1969, ingénieur chez Toyota.

Single Minute signifie que le temps en minutes nécessaire à l'échange doit se compter avec un seul chiffre. Le temps de changement de fabrication est la période de temps improductive où les opérateurs reconfigurent un équipement en exécutant un ensemble de tâches jusqu'à l'atteinte de la 1^{ère} pièce bonne. Le SMED permet d'analyser cet enchaînement de tâches, puis d'identifier les sources de progrès permettant la réduction des ces temps dit « improductifs ».

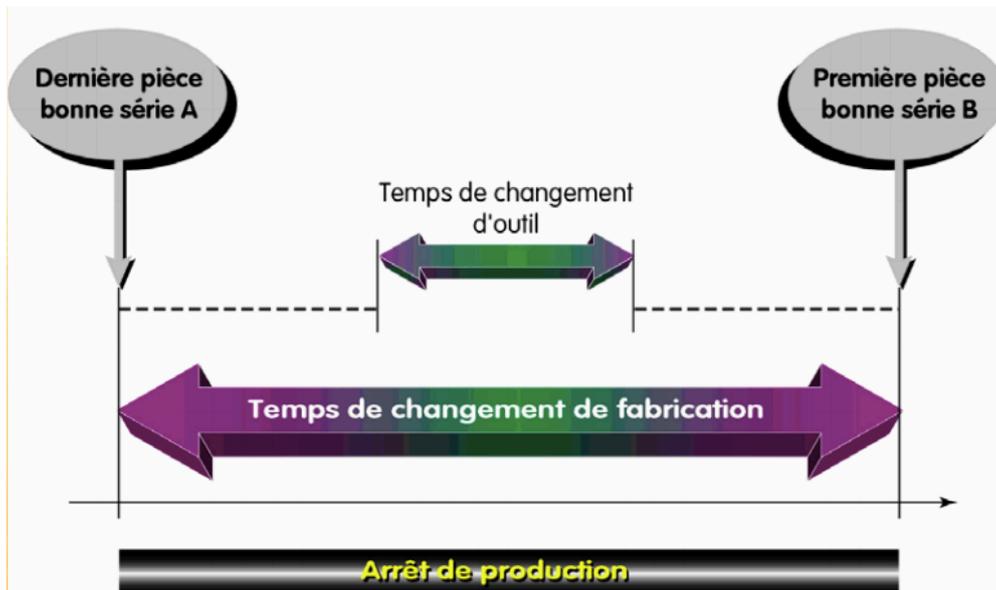


Figure 17 : Le domaine d'application du SMED (57)

Cette méthode peut s'appliquer à tout processus de production et administratif. Les intérêts du SMED sont multiples : une amélioration des conditions de travail (moins de manipulations inutiles, réduction du stress...), un gain de productivité en limitant les arrêts pour le changement de série sans dégrader la qualité de réglage, un gain financier en optimisant l'utilisation des ressources (meilleure synchronisation des tâches, élimination des opérations superflues, amélioration de la flexibilité, réorganisation des emplacements matières et outils, etc).

La méthodologie SMED se décompose en plusieurs étapes (58) :

- **Étape 1 : Analyser**

Observer le déroulement d'un changement de série et dresser le listing des opérations et la cartographie des déplacements

- **Étape 2 : Dissocier**

Distinguer les opérations internes des opérations externes, celles internes nécessitant l'arrêt machine (montage d'un outil par exemple), celles externes ayant lieu pendant le fonctionnement de l'équipement (préparation des outils à monter).

- **Étape 3 : Convertir**

Transformer les opérations internes en opérations externes, le but étant de limiter au strict nécessaire le nombre d'opérations internes.

- **Étape 4 : Réduire**

Supprimer les opérations inutiles et réduire les opérations internes et externes restantes en les optimisant au maximum.

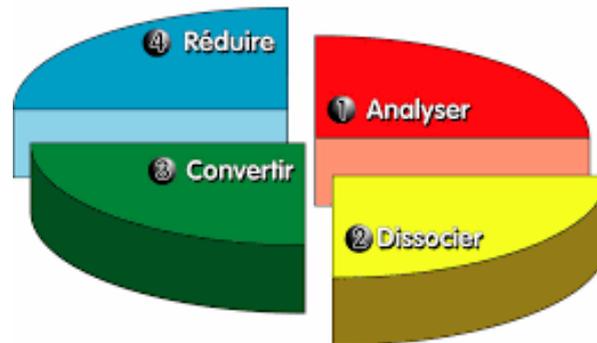


Figure 18 : La méthodologie du SMED (59)

2.3.3.9. *Le gemba walk*

Le gemba walk est un terme japonais qui peut être traduit par le mot « terrain ». Cela désigne le lieu où le travail se déroule, et donc où la valeur ajoutée est réellement créée. (60)

La marche terrain, aussi appelé tour usine, est un processus au cours duquel un manager observe les conditions d'une zone de travail, que ce soit une ligne de production ou une zone de stockage. Ainsi, les informations sont recueillies directement, sans intermédiaires et seront donc d'autant plus facile à analyser à posteriori. Le gemba walk permet de faire la chasse aux mudas, c'est à dire de détecter tout type de gaspillage à l'usine de production et de proposer ensuite des axes d'amélioration afin d'éradiquer ces mudas.

Le gemba walk permet entre autre :

- **Une meilleure compréhension du terrain :**

Se familiariser davantage avec les spécificités du terrain, que ce soit au niveau des machines, des outils mais aussi des processus. Le gemba walk permet aussi d'être en contact direct avec les opérateurs et d'échanger mutuellement sur l'aspect technique des procédés, et la culture qualité à maintenir au sein de l'usine.

- **Un meilleur contact avec des employés responsables :**

En effet le gemba walk aspire à trouver des moyens d'améliorer les processus en sollicitant l'aide des employés eux-mêmes. Le manager doit mettre en confiance les collaborateurs et les encourager à faire des propositions d'optimisation. Cela rejoint la pensée Lean qui accorde beaucoup d'importance à la participation active des employés dans la démarche d'amélioration continue de l'entreprise. Le travail d'équipe et l'échange d'informations sont ainsi favorisés.

- **L'analyse des informations obtenues et le suivi :**

Il est essentiel d'analyser les observations les plus importantes afin d'en tirer des conclusions utiles. Il est tout aussi important de s'assurer que les solutions déterminées au cours du tour usine soient correctement appliquées. De même, il est nécessaire de définir à quelle fréquence les Gemba Walks doivent être effectués pour une efficacité optimale.

3. L'audit qualité, un outil indispensable au Système de Management de la Qualité

3.1. Qu'est-ce que l'audit ?

3.1.1. Définition et objectifs

Le mot audit vient du latin « *audire* » qui signifie « écouter ». Selon la norme *ISO 19011 : Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management* : « l'audit est un processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits. » (61)

Le processus d'audit est qualifié de **méthodique** car sa pratique est très rigoureuse et suit des codes bien précis. En effet l'audit doit être planifié et préparé au préalable. L'évaluation doit être menée par une personne compétente et qualifiée.

L'auditeur peut être le représentant de diverses entités parmi lesquelles on citera en guise d'exemple :

- un client auditant un fournisseur,
- un organisme certificateur auditant une entreprise,
- un employé interne à l'entreprise auditant l'un de ses processus.

L'audit doit être réalisé en **indépendance**, de façon à en assurer la meilleure objectivité. Par exemple, dans le cas d'un audit interne réalisé par un employé interne à l'entreprise, il faut s'assurer que l'auditeur ne fasse pas partie intégrante en temps normal du processus ou du système qu'il audite.

L'audit doit être **documenté**. En effet cette évaluation donne lieu à un rapport écrit qui doit contenir toutes les **preuves d'audits**, c'est-à-dire, « tous les enregistrements, énoncés de faits ou d'autres informations pertinentes pour les critères d'audits et vérifiables » (61). Un **critère d'audit** est un « ensemble de politiques, de procédures ou d'exigences utilisées comme référence vis-à-vis de laquelle les preuves objectives sont comparées » (61).

Ainsi, l'audit qualité est un examen permettant d'évaluer l'existence, l'application et/ou l'adéquation d'un système qualité par rapport à un référentiel fixé au départ.

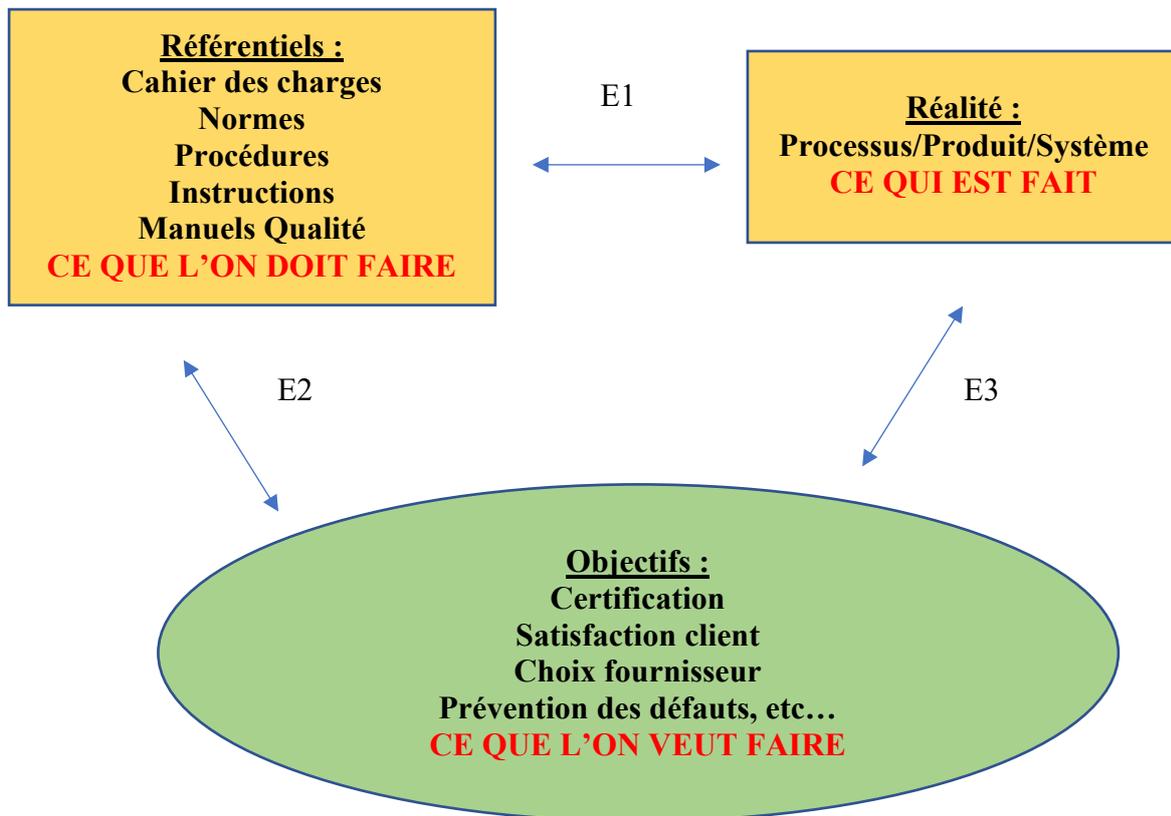
Qu'est-ce qu'un référentiel ?

L'audit se réalise par rapport à un **référentiel**. Il mesure des **écarts** par rapport au référentiel choisi :

- Une **norme** : par exemple pour une entreprise de dispositif médical le référentiel applicable serait l'ISO 13485 :2016,
- Une **réglementation** : comme les BPF dans le cadre de l'industrie pharmaceutique,
- Les **procédures opératoires normalisées (SOP)** inhérentes à l'organisme, les **modes opératoires**, le **manuel qualité**, etc.

L'audit peut revêtir différentes appellations selon le référentiel sur lequel il est basé :

- **L'audit du système qualité** pour un référentiel basé sur des normes ou une réglementation officielle. Cet audit se focalise donc sur la fonction globale du système qualité et tout ce qui le compose, et donc amène souvent à combiner audit des procédés et audit du produit. (62)
- **L'audit des procédés** pour un référentiel basé sur des SOP, des instructions ou un cahier des charges. Cet audit porte une attention particulière au processus de fabrication, et à chacune des étapes qui le compose susceptibles d'impacter sur la qualité du produit.
- **L'audit du produit**, avec les instructions de travail et les spécifications produits pris comme référentiels. Cet audit permet d'évaluer les caractéristiques d'un produit par rapport à des exigences définies.



E1 : représente l'écart entre ce qui doit être fait et ce qui est fait.

E2 : caractérise l'adéquation du référentiel à l'objectif à atteindre

E3 : met en évidence les écarts entre la réalité et l'objectifs à atteindre

Figure 19 : Le processus d'audit et les écarts associés (63)

Les 3 questions que posent l'audit et qui sont liées à la figure 19 ci-dessus sont les suivantes :

- E1 → Procède-t-on comme il est prévu ?
- E2 → Le référentiel est-il adapté aux objectifs ?
- E3 → S'est-on donné les moyens de nos objectifs ?

L'audit permet donc de constater des écarts entre ce que les normes, la réglementation et les procédures exigent, et ce que l'entreprise fait réellement. Ces écarts qui sont des constats d'audit, doivent être **vérifiables** et donc justifiés par des preuves recueillies pendant l'audit. Là est toute l'importance de la documentation du processus d'audit.

Ils sont ensuite évalués selon l'appréciation de l'auditeur, compte tenu du degré de gravité que le manquement à la norme peut engendrer en termes de conséquences. Il existe globalement 4 types d'écarts, « du plus grave au moins grave » :

- critiques,
- majeurs,
- mineurs,
- et recommandations.

Le dernier n'entre pas vraiment dans la catégorie « écart » puisqu'il ne constitue pas un manquement à la réglementation en soit. Assez souvent il est perçu comme un conseil de l'auditeur à l'égard des audités pour s'améliorer.

L'objectif principal de l'audit est d'évaluer la conformité des éléments aux exigences et aux référentiels de l'entreprise, puis de déduire le besoin d'action, d'amélioration ou de correction à mettre en œuvre. L'audit peut aussi avoir des objectifs secondaires tels que :

- L'obtention d'une certification, ou le renouvellement de celle-ci,
- La satisfaction du client,
- Le choix d'un fournisseur agréé,
- L'amélioration du fonctionnement d'un processus,
- La vérification de l'efficacité du domaine audité.

C'est donc un outil fondamental du SMQ qui constitue à lui seul une démarche d'amélioration continue de la qualité car la mesure des écarts invite à les corriger.

3.1.2. Les différents types d'audits

Ils sont classés sous 3 catégories bien distinctes que récapitule le tableau 4 ci-dessous.

Types d'audit	Définitions	Exemples
Audits de première partie	Réalisés par ou pour le compte de l'organisme	Audits internes
Audits de seconde partie	Réalisés par des parties ayant un intérêt à l'égard de l'organisme	Audits fournisseur Audits clients
Audits de tierce partie	Réalisé par une tierce personne	Audit de certification Inspections par des organismes de tutelle

Tableau 4 : Les 3 types d'audits

▪ **L'audit de première partie :**

Réglementairement imposé à toute industrie pharmaceutique par les BPF stipulant que « l'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus. » ou encore « afin de vérifier la conformité des substances actives aux principes de BPF, des audits internes réguliers doivent être réalisés conformément à un planning approuvé. » (27)

« Les résultats des audits et les actions correctives doivent être documentés et portés à l'attention des responsables du management de la société. Les actions correctives approuvées doivent être menées à terme de façon opportune et efficace. » (27)

Ainsi, la réglementation en vigueur souligne tous les points de la définition de l'audit, en insistant sur la planification de ce dernier, sur sa documentation ainsi que son suivi.

▪ **Les audits de seconde partie :**

Aussi imposés par les BPF à travers l'importance de l'encadrement des activités sous-traitées. Il convient d'évaluer, « avant toute externalisation d'une opération ou sélection d'un fournisseur, l'aptitude et les compétences de l'éventuel contractant à exercer l'activité ou à fournir les composants, au travers d'une chaîne de décision bien définie par exemple, par des audits, une qualification, une évaluation du composant ». (27)

▪ **Les audits de tierce partie :**

Dans le cadre de l'industrie pharmaceutique, ces audits qualité sont menés par les organismes de haute autorité de santé tels que la FDA en Amérique ou l'ANSM en France. Ils se basent alors sur le référentiel des Bonnes Pratiques de Fabrication pour évaluer le système qualité de l'entreprise.

Les audits de seconde et de tierce partie sont aussi appelés audits externes par opposition à l'audit interne.

3.2. Déroulement d'un audit

Un audit est constitué de 3 phases globales successives toutes aussi importantes les unes que les autres. Chacune de ces phases trouvent écho dans la roue de Deming, ce qui souligne l'aspect d'amélioration continue que constitue l'audit.

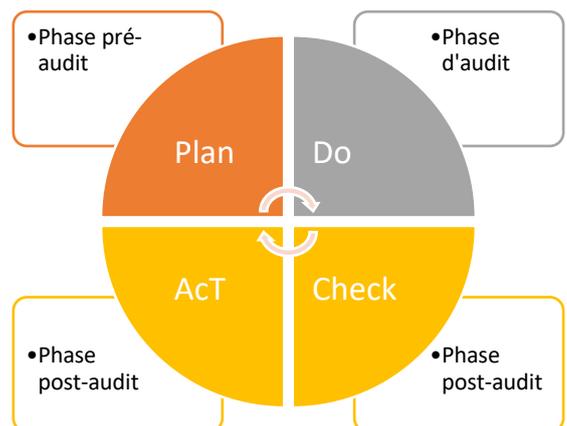


Figure 20 : Les 3 phases d'audit et leur concordance avec le cycle PDCA

3.2.1. Avant l'audit : planification et préparation

C'est la période au cours de laquelle tous les travaux préparatoires sont réalisés. En termes de durée, cette phase de planification et de préparation peut être la plus longue et la plus laborieuse à mettre en place mais elle ne doit surtout pas être négligée, car elle permet le bon déroulement de l'audit le jour J. On se trouve ici au niveau de l'étape de planification dans la roue de Deming, Le tableau 5 ci-dessous décompose les étapes qui constituent cette phase de pré-audit.

Étapes de la phase pré-audit	Description de l'étape
Identification du client de l'audit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Est-ce un fournisseur ? ▪ Est-ce un client ? ▪ Est-ce un organisme de certification ? ▪ Est-ce un auditeur interne à l'entreprise ?
Planification de l'audit	<p>Les facteurs de déclenchement d'un audit sont multiples :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les audits planifiés qui font l'objet d'un programme d'audit tenu à jour et qui contribue au bon fonctionnement du SMQ. ▪ Les audits pour cause : il s'agit de faire une mesure suite à une problématique ponctuelle, un évènement en particulier survenu et à même d'impacter la qualité du produit.
Détermination de la faisabilité de l'audit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ S'assurer que les ressources sont suffisantes. ▪ Vérifier la disponibilité des acteurs clefs de l'audit. ▪ Déterminer les délais nécessaires pour réaliser la mission.
Constitution de l'équipe d'audit	<p>Les personnes qui composent l'équipe doivent être formées et compétentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nomination du responsable de l'équipe d'audit : un auditeur responsable qui dirige l'audit. ▪ Ainsi qu'un ou des co-auditeurs en guise de support. ▪ Éventuellement un expert technique.
Établissement du cadre de l'audit par le responsable d'audit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Détermination du ou des référentiel(s). ▪ Clarification des objectifs de l'audit. ▪ Établissement du champ d'audit (périmètre de l'audit et ses limites).
Réalisation de la revue de documents	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revue des documents pertinents du SMQ, y compris des enregistrements ou des dossiers de lots susceptibles d'être audités. ▪ Détermination de leur adéquation par rapport aux critères d'audit. ▪ Études des archives d'audits similaires.
Préparation des activités d'audit sur site	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Préparation du plan d'audit : positionner dans une durée impartie les champs déterminés en amont, respecter une logique de progression, intégrer des phases de vérification terrain et des phases de synthèse. ▪ Envoi du plan d'audit aux audités. ▪ Attribution des tâches au sein de l'équipe d'audit. ▪ Préparation des documents de travail (guide d'audit par exemple)

Tableau 5 : Le déroulement de la phase pré-audit

3.2.2. L'audit au jour J

En principe, l'audit est constitué de 4 étapes majeures. Elles doivent être suivies telles que planifiées dans le plan d'audit afin d'assurer son bon déroulement. La conduite de l'audit correspond à la phase Do du cycle de Deming. Après avoir consacré beaucoup de temps à la planification de ce qu'on doit faire, on passe à l'étape de concrétisation et d'évaluation.

Réunion d'ouverture	Conduite de l'audit	Synthèse entre auditeurs	Réunion de clôture
<ul style="list-style-type: none">•Equipe d'auditeurs•Direction de l'entreprise auditée•+/- Coordinateurs d'audits	<ul style="list-style-type: none">•Equipe d'auditeurs•Coordinateur d'audits•Equipe d'audités	<ul style="list-style-type: none">•Equipe d'auditeurs	<ul style="list-style-type: none">•Equipe d'auditeurs•Direction de l'entreprise auditée•+/- Coordinateurs d'audits

Figure 21 : Les 4 étapes majeures de la conduite d'un audit et leurs acteurs

L'équipe d'audités est composée de tous les collaborateurs faisant parti du champ d'audit. Du manager expert d'une ligne de production, en passant par l'opérateur machine, mais aussi les chimistes des laboratoires de microbiologie, quiconque entre dans le scope de l'audit peut être questionné par l'auditeur.

Parfois, l'entreprise possède des postes conçus spécialement pour la gestion des audits. C'est surtout le cas des TGE qui ont plus de 5000 employés (64). L'équipe d'audités est alors constituée de renforts appelés coordinateurs d'audits. Ces coordinateurs doivent avoir une connaissance hors pair du fonctionnement et du réseau de l'entreprise ainsi que de ses acteurs clefs. Ce sont eux qui mettent en relation les personnes spécifiques à même de répondre aux questions des auditeurs.

▪ **Étape 1 : La réunion d'ouverture**

C'est au cours de cette étape que sont faites les présentations des participants, ainsi qu'une description succincte de leur rôle. Si l'audit est de seconde partie, une présentation mutuelle des entreprises de chaque parti peut être faite à l'initiative de l'auditeur et/ou de l'audité.

Des rappels sont effectués concernant la nature de l'audit, le champ d'audit et son objectif, ainsi que les référentiels applicables. Le planning du déroulement de l'audit est revu et de nouveau

validé. Les règles de confidentialité sont confirmées et les consignes de sécurité à respecter pendant le tour d'usine énoncées.

Cette étape dure en principe une quinzaine de minutes et ne doit pas s'éterniser pour ne pas perturber la suite du planning d'audit. La gestion du temps est très importante pour que l'audit soit réussi.

▪ **Étape 2 : La conduite de l'audit : visite sur le terrain et entretiens auditeurs/audité**

A cette étape les auditeurs peuvent suivre le guide d'audit qu'ils ont préparé au préalable, et qui définit la stratégie et le fil conducteur de l'audit. Ils posent aux audités une série de questions préparés à l'avance pendant les entretiens et la visite terrain. Cette étape étant la plus longue, il faut redoubler d'attention pour respecter le timing et ne pas s'éparpiller. Se limiter au champ de l'audit est indispensable pour garantir un recueil d'informations pertinentes.

L'objectif ici est d'identifier les écarts qui constituent, à un instant donné le constat de la situation à auditer. Pour se faire, les auditeurs doivent suivre une démarche logique de recueil d'informations basée sur :

- **L'observation** des procédés et des conditions de travail pendant la visite terrain,
- **La demande** de procédures ou de documents de production aux audités,
- **La vérification** en temps réel d'enregistrements accessibles pendant le tour usine,
- **L'enregistrement** des informations à travers la prise de notes : il est très important de noter le nom et la fonction des interlocuteurs, ainsi que les références des documents examinés, cela facilite grandement la rédaction du rapport d'audit à posteriori.
- **L'écoute attentive** des audités et des explications fournies : il est essentiel de raisonner en termes de besoins concrets et d'aller jusqu'au bout de la compréhension pendant cette phase. Il faut être le plus factuel possible, et éviter toute interprétation ou supposition.

Après le recueil d'informations, l'auditeur établit des preuves d'audits qui sont évaluées par rapport aux critères d'audit. Le constat d'audit est « le résultat de l'évaluation des preuves d'audit par rapport aux critères d'audit ». Ce sont ces constatations qui « indiquent la conformité ou la non-conformité » (61). Lorsqu'un écart est constaté, il faut noter l'observation qui s'y rapporte ainsi que la réponse des audités concernant la non-conformité. Aussi, il faut

s'assurer que les deux partis soient d'accord sur l'existence de cet écart. La figure 22 ci-dessous récapitule le processus de recueil des informations en cours d'audit.

La communication lors de l'audit :

Il est très important que l'auditeur signale un écart détecté en cours de visite usine en le communiquant aux audités. Cela permet de valider la situation avec eux sur le terrain et de s'assurer que le message ait bien été compris. En effet, un écart annoncé en fin de journée d'audit et hors de son contexte peut engendrer des incompréhensions en réunion de clôture. Tout cela peut être évité avec une communication claire. C'est pour cela que certains éléments sont importants à prendre en compte lors de la constitution d'une équipe d'audit.

Les membres auditeurs doivent être capables de mener des échanges efficaces avec les audités et collaborer clairement avec eux. La langue de l'audit et le contexte culturel et social sont des facteurs importants à prendre en compte, car ils peuvent entraver la communication. Ainsi les auditeurs doivent avoir des compétences humaines et sociales avérées pour mener à bien leur mission.

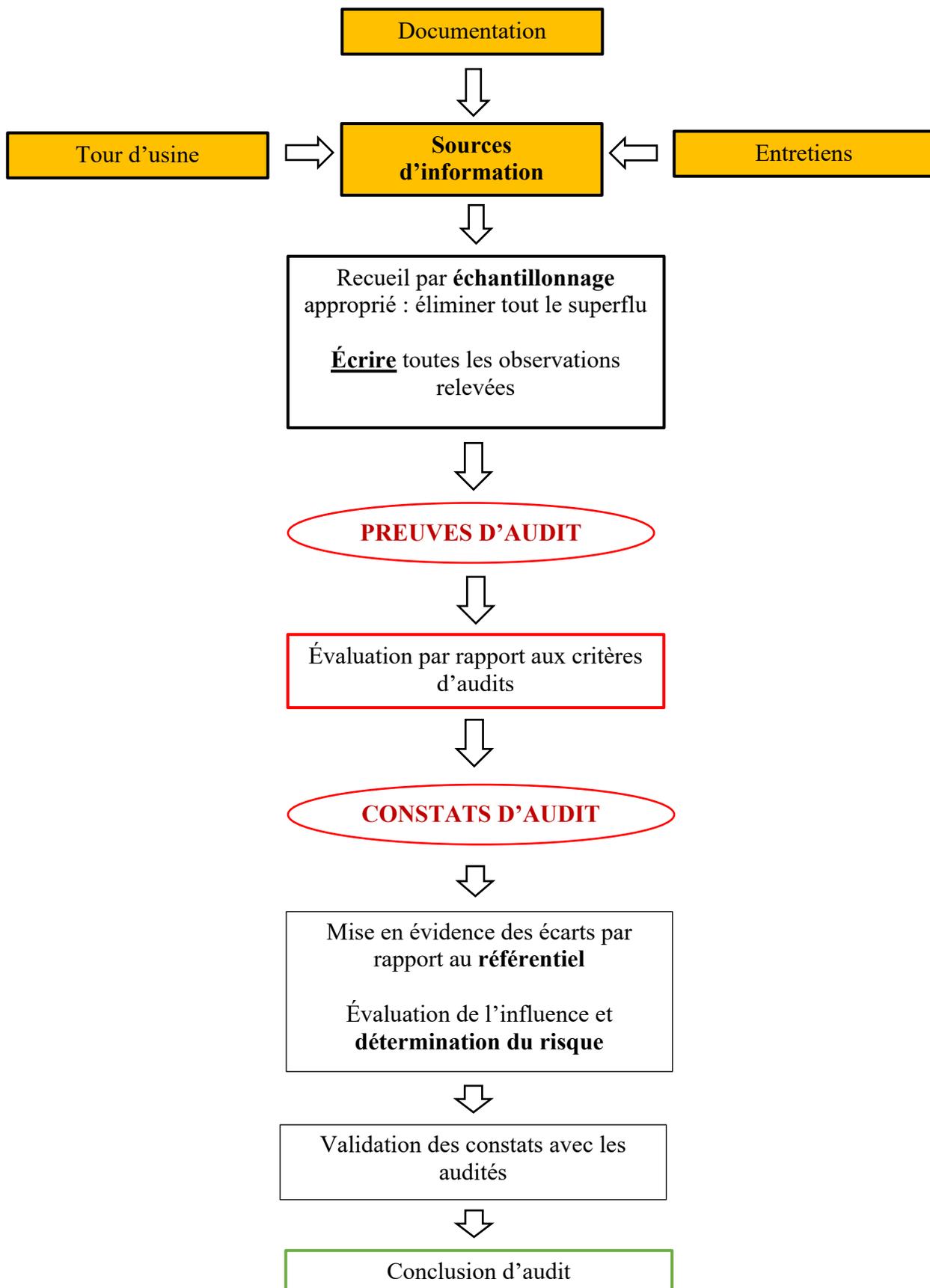


Figure 22 : Le processus de recueil d'informations

▪ **Étape 3 : La synthèse entre les auditeurs**

Cette réunion est une préparation préalable à la réunion de clôture durant laquelle l'auditeur responsable fait le point avec ses co-auditeurs. L'équipe d'audités n'y participe pas, et doit se retirer en attendant la réunion de clôture. En général, il reste peu de temps pour structurer l'information alors il faut s'y prendre méthodiquement et point par point :

- La vérification de la réalisation du programme, en faisant le point sur les thèmes qui ont été couverts et ceux qui ne l'ont pas été,
- Le regroupement et le recoupement d'informations y compris l'élimination des observations confuses où il y'a un doute,
- La formulation dans le fond et dans la forme des observations (constats d'audit) afin de faciliter la retransmission de ces derniers en réunion de clôture,
- Le rassemblement des éléments de preuves d'audit,
- L'évaluation de la criticité des écarts relevés (non obligatoire),
- La synthèse des points positifs mais aussi le partage mutuel des difficultés rencontrées pendant l'audit.

Enfin, l'équipe organise la prise de parole si les co-auditeurs veulent aussi s'exprimer pendant la réunion de clôture.

▪ **Étape 4 : La réunion de clôture**

En principe, cette ultime phase est animée par le responsable d'audit. L'objectif principal de cette réunion est de restituer l'information et d'obtenir l'accord des audités sur les constats d'audits. Dans un premier temps, l'auditeur remercie les interlocuteurs pour leur coopération et leur accueil. Il présente alors l'objectif de la réunion ainsi que :

- Les conclusions positives qu'il a pu observer,
- Les observations d'audits (écarts et opportunités d'amélioration) qui sont validés en temps réel par les audités. S'il y'a des malentendus ou des incompréhensions, l'auditeur se doit de les clarifier.

Enfin, le délai de rédaction du rapport est annoncé, puis l'auditeur s'assure d'obtenir l'engagement de la création d'un plan d'action dans les meilleurs délais possibles.

3.2.3. La phase post-audit

Cette phase se reflète dans les deux parties « Check/Act » du cycle de Deming. Le « check » est symbolisé par le rapport d'audit stipulant toutes les non-conformités qui ont été vérifiées sur site. Le « Act » est représenté par le plan d'action, qui comme son nom l'indique, appelle à passer à l'action et corriger les non-conformités par la mise en place de solutions appropriées. Le tableau 6 ci-dessous récapitule les étapes principales qui constituent la phase de post-audit.

Étapes de la phase post-audit	Description de l'étape
Rapport d'audit	<ul style="list-style-type: none">▪ Rédaction du rapport,▪ Approbation du rapport par le responsable de l'audit et le responsable du secteur audité,▪ Diffusion du rapport
Plan d'action	<ul style="list-style-type: none">▪ Rédaction du plan d'action contenant les actions correctives et préventives à mettre en place en réponse aux écarts,▪ Détermination des délais ainsi que des responsables d'actions qui prennent la responsabilité de les mettre en œuvre dans les délais impartis
Suivi de l'audit	<ul style="list-style-type: none">▪ Vérification du plan d'action mis en œuvre : respect des délais de mise en place des actions▪ Évaluation de l'efficacité des actions
Clôture de l'audit	<ul style="list-style-type: none">▪ Clôture des actions correctives /préventives▪ Archivage des documents relatifs à l'audit : rapport, plan d'action, preuves de mise en œuvre des actions du plan d'audit.▪ Renseignement des indicateurs qualité en rapport avec les objectifs qualité de l'usine et les audits.

Tableau 6 : Le déroulement de la phase post-audit

▪ Le rapport d'audit :

Il doit être rédigé de façon claire et très précise. Il est composé d'une synthèse générale, d'une liste des observations ainsi que d'annexes. Le rédacteur doit être fidèle aux éléments restitués dans ses prises de note, tout en restant factuel et concis. Rédiger le rapport dans les jours qui suivent l'audit facilite le travail de restitution.

▪ **Le plan d'action :**

Le plan d'action est un document contrôlé souvent relié en tant qu'Annexe à une procédure préexistante de gestion des audits. Vous trouverez en Annexe 2, un exemplaire de plan d'action vierge de l'entreprise où j'ai travaillé en tant que coordinatrice d'audit (cf. §4.1.1.). On y trouve :

- Le listing des observations numérotées,
- Leur rang : mineure, majeure, critique, ou opportunité d'amélioration,
- Le plan d'action ainsi que l'identité de la personne responsable de sa mise en place,
- Le type d'action mise en place : corrective, préventive, ou aucune action.
- La date à laquelle l'action doit être implémentée,
- Le statut de l'action : ouverte ou fermée. Au fur et à mesure que les actions s'effectuent, de nouvelles versions du plan d'action sont créées avec la mise à jour du statut des actions.
- La date de clôture des actions abouties.

D'autres informations sont présentes dans le plan comme le numéro de l'audit, la date à laquelle il a été conduit, le nom du client et/ou du responsable d'audit, ainsi que le nom du directeur qualité et sa signature qui donne l'autorisation d'envoyer le plan à l'auditeur.

Le suivi de l'audit peut être assuré par correspondance ou donner lieu à un audit complémentaire afin de vérifier l'efficacité des actions mises en place et la non-redondance des non-conformités.

3.3. L'attitude et la communication à adopter en audit

3.3.1. L'attitude

Le psychologue américain Elias Porter a mené dans les années 50 une étude de grande ampleur sur les entretiens thérapeutiques qui lui a permis d'identifier 6 grandes familles d'attitudes auxquelles l'humain a spontanément recours dans ses relations interpersonnelles. (65)

Parmi ces attitudes naturelles, certaines sont à proscrire dans le cadre de l'audit, tandis que d'autres au contraire doivent être adoptées par l'auditeur pour conduire l'évaluation dans les meilleures conditions possibles. Le tableau 7 ci-dessous répertorie les familles d'attitudes ainsi que leur définition et les interactions qu'elles induisent.

Familles d'attitude	Définition	Effets	Adoptable en audit ?
Évaluation/Jugement	Jugement moral mettant en cause les personnes.	Orienté vers le subjectif, ne favorise pas la discussion libre.	Non
Interprétation	Reformulation avec sa propre vision des choses. Proposition d'explication.	Déformation des faits, introduction de distorsions.	Non
Soutien/Aide	Pose une relation de parent à enfant. Introduit de l'affectif. Consolation, réconfort immédiat.	Orienté la discussion vers des aspects affectifs en éloignant des aspects factuels.	Non
Investigation/Enquête	Suite de question pour en savoir d'avantage.	Prolonge la discussion. Canalise la discussion vers les aspects importants.	Oui
Solution immédiate/Décision	Suggestions, conseils ou ordres. Solution autoritaire immédiate	Ferme la discussion spontanée et le recueil de donnée	Non
Compréhension/Empathie	Reformulation permettant à l'interlocuteur de « rebondir »	Permet de développer la discussion. Appelle à de l'information spontanée.	Oui

Tableau 7 : Les 6 attitudes de Porter (66)

Attitudes d'influence	Attitudes de non influence
Évaluation/Jugement Solution immédiate/Décision Soutien/Aide Interprétation	Investigation/Enquête Compréhension/Empathie

Tableau 8 : Le classement des attitudes de Porter selon leur influence (66)

En synthèse, il y'a deux types d'attitudes classées selon l'influence qu'elles engendrent ou non (cf. tableau 8). L'auditeur ne doit pas être un facteur d'influence sur son environnement d'audit, c'est à dire que :

- Son rôle n'est pas de prescrire de solutions ou d'actions correctives durant l'audit (attitude décisionnaire),
- Ni celui d'interpréter les choses à sa manière en déformant les propos des audités (attitude d'interprétation),
- Ni d'apporter un jugement moral qui oriente vers des facteurs subjectifs et non factuels, par exemple, *cet opérateur n'a pas l'air motivé par son travail* (attitude de jugement),
- Son rôle n'est pas non plus celui d'infantiliser les audités en se montrant affectueux et non professionnel dans ses propos (attitude de soutien).

L'auditeur doit suivre la déontologie de son métier en abordant une attitude de non-influence, à savoir de compréhension et d'enquête qui encourage l'audité à développer ses propos et approfondir ce qu'il a à dire. Pour cela, il doit être à même de savoir communiquer correctement.

3.3.2. La communication

Le questionnement est au cœur de la communication pendant un audit. Il permet :

- De s'informer,
- D'approfondir certaines données et préciser des informations, des propos,
- De faire prendre conscience à l'audité de la réalité d'une situation,
- De s'assurer que les actions ont été menées à bien et à la date fixée (dans le cas d'un 2^{ème} audit de vérification par exemple)
- De s'assurer de l'efficacité des actions qui ont été mises en place,
- De clôturer les points soldés.

Les questionnements peuvent revêtir 5 formes qui sont détaillées dans le tableau 9 ci-dessous.

Types de question	Effet recherché sur l'audité	Exemples de questions d'audit
Ouverte	Oblige à développer, appelle à une réponse narrative, un exposé, une description.	Quelles sont les contrôles prévus lors de la réception des matières premières ?
Fermée	Appelle à une réponse concise : oui ou non.	Avez-vous suivi une formation aux BPF cette année ?
Investigation	Appelle des éléments d'informations ciblées, peut utiliser le QQQCCP.	Quelle est la fréquence de nettoyage des locaux ? Qui s'en charge ? Comment procèdent-ils ? etc...
Inversion	Incite l'interlocuteur à se projeter dans une situation contraire à la normale.	D'où pourrait provenir l'absence d'étiquette sur le dossier de lot ?
Alternative	Propose 2 solutions, utilisée quand 2 possibilités sont envisageables et que l'audité semble hésiter.	La contamination est-elle chimique ou bactérienne ?

Tableau 9 : Les 5 types de questionnement en audit

L'auditeur applique en général la technique de l'entonnoir avec un audité dont l'attitude est positive et franche. En début d'entretien, il pose des questions ouvertes, puis au fur et à mesure que la collecte d'informations avance, les questions deviennent plus précises, de type investigation/inversion, jusqu'à conclure sur des questions alternatives puis fermées.

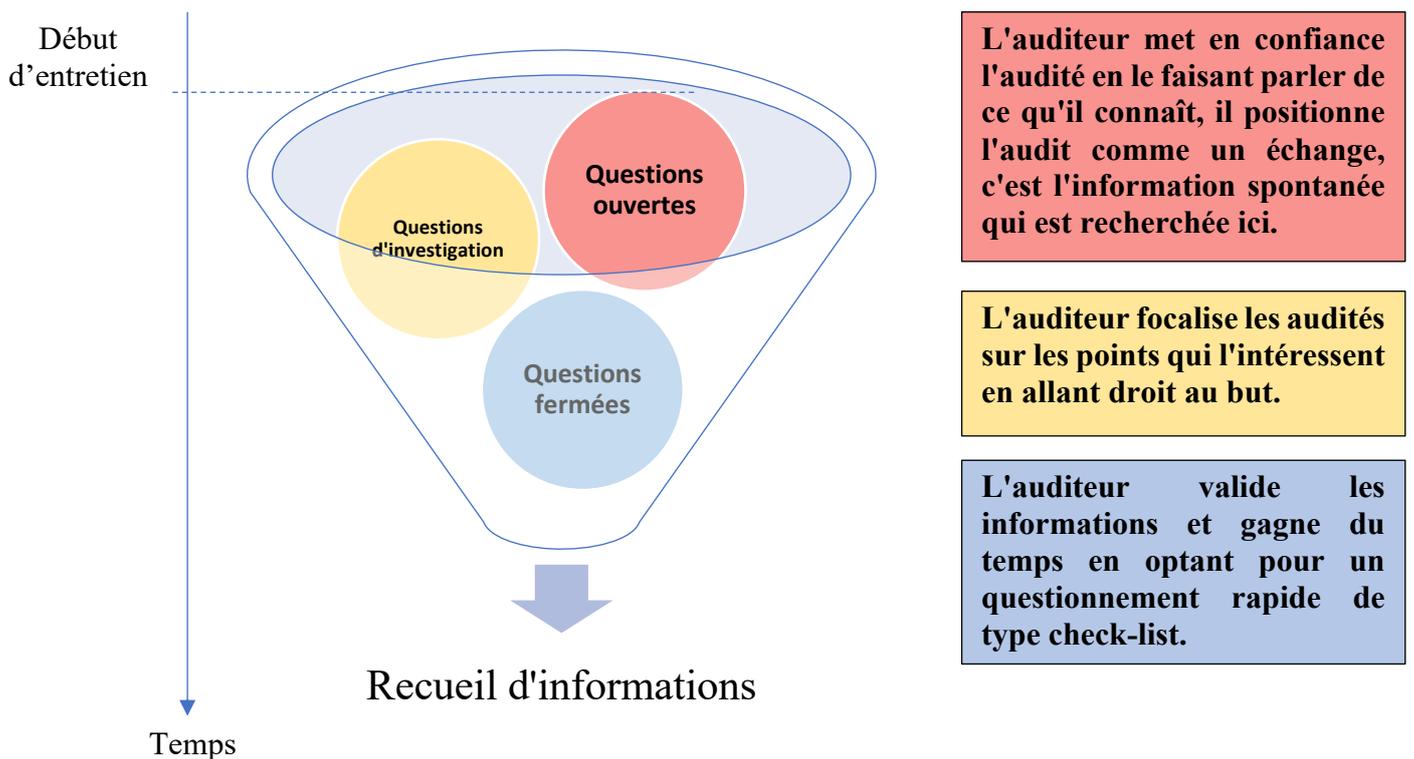


Figure 23 : Le questionnement en entonnoir (66)

Le choix du type de questionnement peut également varier en fonction du profil d'audité. On peut les regrouper sous 3 familles :

- Le profil « soumis » : le regard est fuyant, il semble nerveux, il évite le dialogue et donne très peu d'informations. Dans ce cas il est conseillé d'utiliser de questions ouvertes pour lui redonner confiance et l'encourager à échanger.
- Le profil opposé au précédent et de type « dominant » : il est défiant et sûr de soi, il ne se remet pas en cause. L'auditeur peut utiliser le questionnement de type inversé pour amener l'audité à réfléchir, et lui poser des questions ouvertes en prenant soin de reformuler les réponses.
- Le profil « bavard par nature » : il parle beaucoup et dérive souvent. Il faut le recentrer en utilisant des questions de type fermées et alternatives.

L'auditeur se doit à tout prix d'éviter les situations conflictuelles. Il doit rester intellectuellement honnête, ne réfuter aucune affirmation mais plutôt demander poliment des preuves, et ne céder à aucune pression. L'auditeur témoigne du respect envers l'audité, en

l'écouter, en lui montrant de l'intérêt, en lui accordant un temps de réflexion avant de répondre. Il ne doit pas le devancer dans ses réponses ou le couper systématiquement, et une fois l'entretien terminé, il remercie l'audité pour sa collaboration.

4. CAS PRATIQUE : mise en place d'un outil de gestion des audits qualité : la base de données AcT au sein de l'usine BDM-PS

4.1. Contexte

4.1.1. Présentation de BD

Becton Dickinson (BD) est une multinationale américaine qui produit et vend du matériel médical dans le monde entier. Elle a été une des premières entreprises à vendre des seringues aux États-Unis, et elle est pionnière dans la production d'aiguilles hypodermiques.

BD est segmenté en 3 branches principales : BD Interventional, BD Life Sciences et BD Medical. Ces branches sont elles-mêmes décomposées en plusieurs divisions dont BDM-PS : Pharmaceutical System. BD développe et fabrique un large éventail de technologies médicales et de dispositifs médicaux. Vous trouverez en Annexe 3, les produits fabriqués par BD Life Sciences et BD Medical.

4.1.2. L'unité BDM-PS



Figure 24 : Les 7 sites de production de BDM-PS

Cette division possède 7 sites de production dans le monde entier comme indiqué dans la figure 24 ci-dessus. Le siège social de BDM-PS, aussi appelé BDM-PS « Worldwide », « Campus » ou « Headquarters » est basée à Pont-de-Claix. C'est une particularité et même une exception puisque toutes les fonctions mondiales des autres unités BD sont basées aux États-Unis.

Ainsi le site de BD Pont-de-Claix est scindé en 2 parties bien distinctes : le campus et l'usine. Cette dernière produit des systèmes de seringues prêtes à remplir en verre.

Selon la norme ISO 13485 :2016, la définition d'un dispositif médical (DM) est la suivante : « un instrument, appareil, équipement ou encore un logiciel destiné, par son fabricant, à être utilisé chez l'homme à des fins, notamment, de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure ».

Or l'usine BDM-PS met à disposition de ses clients les composants d'une seringue non assemblés. Dès lors que ces composants sont vendus séparément, ils ne correspondent plus à la définition d'un DM. C'est pour cela que BDM-PS est une entreprise appartenant à la catégorie des fabricants de packaging primaire, c'est à dire, le contenant qui est directement en contact avec le produit pharmaceutique.

4.2. Gestion des audits clients à BDM-PS

L'usine fabrique de grands volumes et propose une large gamme de seringues très spécifiques. Ainsi, elle possède beaucoup de clients provenant en majeure partie de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. C'est pourquoi chaque année, BDM-PS accueille plus de 40 audits clients sur son site. Il est donc indispensable d'avoir une organisation infaillible pour tenir ce rythme d'audit.

▪ Référentiel d'audit applicable à BDM-PS

Malgré son statut de fabricant de packaging primaire, BDM-PS est certifié ISO 13485 :2016 et répond à toutes les exigences de cette norme. Elle fait donc partie du référentiel applicable en audit, avec toute la pyramide documentaire composée des documents internes et propres à BD.

▪ **Champs d'audit**

Chez BDM-PS, les audits clients sont à la fois des audits de système qualité, de procédé et de produits. Ainsi, le champ d'audit va différer selon le produit qu'achète le client et le procédé qui lui est associé. Par exemple, un client qui achète des seringues ainsi que des joints de piston chez BD audite 2 ateliers à l'usine, tandis que le client qui n'achète que l'un ou l'autre des deux produits ne peut auditer qu'un seul atelier. Le périmètre d'audit est donc variable, cependant, seul l'usine ainsi que les procédures qui lui sont associées peuvent faire l'objet de contrôles. Ni le campus ni ses procédures peuvent être audités car les fonctions mondiales sont automatiquement exclues du champ des audits.

▪ **Déroulement d'un audit client à l'usine**

Les étapes qui rythment un audit client à BD sont les mêmes que celles expliquées dans la partie §3.2. à quelques détails près concernant les acteurs qui y participent (cf. figure 25). La présence de CQM (Customer Quality Manager) est un soutien à la fois aux audités et aux auditeurs. C'est un expert qui connaît bien le client, ses besoins, les produits qu'il achète, son historique au sein de BD y compris les projets en cours et qui doivent être menés à bien pour la satisfaction du client. Le CQM est donc un facilitateur par sa connaissance de l'auditeur et de l'entreprise. Ils sont surtout sollicités pour les « gros acheteurs » qui se fournissent de gros volumes chez BD.

En termes de durée moyenne, un audit client peut s'étendre sur un à deux jours. C'est une activité très chronophage qui mobilise beaucoup de ressources et qui nécessite comme on l'a vu, un grand travail de préparation en amont, ainsi qu'un suivi méticuleux en aval.

ETAPES	Durée moyenne	Collaborateurs BD potentiellement impliqués	Contenu de l'étape
Réunion d'ouverture	30 min à 1h	Directeur Qualité Usine ou Directeur Usine ou Manager AQ System & Compliance Usine Customer Quality Manager (WW)	Revue de l'agenda d'audit prévu, des codes produits, du scope de l'audit. Présentation de BD, rappel des règles qualité à respecter avant le tour usine, +/- présentation à l'initiative de l'auditeur de son entreprise.
Tour Usine	2 à 3h	CQM Managers clefs des process audités (cf ci- contre) Superviseurs Opérateurs	Habillage et entrée par le SAS usine, puis suivi du process dans l'ordre de marche du produit : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Magasin (réception) ✓ Incoming QC (contrôles à réception du produit) ✓ Production : seringues et/ou stoppers ✓ Final QC (contrôles du produit fini non stérile) ✓ Laboratoire de microbiologie ✓ Laboratoire de physico- chimie ✓ +/- Stérilisation (seringues, stoppers → non applicable)
Revue de documentation	3 à 4h	CQM Managers clefs des process audités Superviseurs Opérateurs	Analyse documentaire des sujets évoqués dans l'agenda d'audit + documents demandés pendant le tour usine : Exemples de procédures fréquemment revues : déviations, réclamations client, contrôle des nuisibles, CAPA, change control, calibration et maintenance, etc. Mais aussi dossiers de lots, rapports de validation, monitoring environnemental, dossiers de formation, etc
Réunion de fermeture	15 à 30 min	Directeur Qualité Usine ou Directeur Usine ou Manager AQ System & Compliance Usine CQM	Remerciements mutuels, constats d'audit : points positifs et non-conformités (NC) relevées. Rappel des délais d'envoi du plan d'action au client à la réception de son rapport (30 jours).

Figure 25 : Le déroulement d'un audit client à BDM-PS

4.3. La base de données informatique AcT

4.3.1. AcT : Définition et contexte

C'est l'acronyme d'Action Tracker, une base de données informatique sécurisée, qui est partagée au niveau de tous les sites BDM-PS, et qui inclut les fonctions mondiales. Elle est utilisée à des fins de suivi de plusieurs types d'actions :

- Celles définies à la suite de réclamations clients (CAPA).
- Celles qui sont menées dans le cadre de projets qualité spécifiques dédiés aux clients.
- Et enfin les actions contenues dans les plans de remédiation en réponse à des non-conformités relevées pendant un audit de première, seconde ou tierce partie. Vous trouverez en Annexe 4, un modèle de formulaire AcT de gestion des audits.

▪ **Le contexte de la création d'AcT à l'aire de l'intégrité des données :**

L'intégrité des données (« data integrity ») :

C'est une problématique qui est au cœur des exigences réglementaires et qui constitue un point incontournable du système pharmaceutique décrit au Chapitre 1 des BPF mais aussi au chapitre 4.2.5 de la norme ISO 13485 :2016 « Maîtrise des enregistrements ». La maîtrise des données doit évoluer du fait de la digitalisation grandissante des processus et de la multiplication des systèmes informatisés par lesquels transitent ces données.

Par ailleurs, les rapports d'audit qui signalent des non-conformités relatives à la gestion de l'intégrité des données peuvent donner lieu à des lettres d'injonctions de l'ANSM, des rapports de non-conformité aux BPF de l'EMA, ou encore des warning letters de la FDA. Afin d'éviter les confrontations avec les autorités de santé, les entreprises sont dans l'obligation de revoir totalement la manière de gérer leurs données.

La première définition de l'intégrité des données a été précisée par la MHRA selon les termes suivants : « la mesure dans laquelle toutes les données doivent être complètes, cohérentes et précises, tout au long de leur cycle de vie. » (67) L'EMA a complété cette définition ainsi : « le degré auquel les données sont complètes, cohérentes, précises, fiables, et que ces caractéristiques des données sont conservées tout au long du cycle de vie des données. Les données doivent être collectées et conservées de manière sécurisée, afin qu'elles soient attribuables, lisibles, enregistrées simultanément, originales (ou une copie conforme) et exactes. Assurer l'intégrité des données nécessite des systèmes appropriés de gestion de la qualité et des

risques, y compris le respect de principes scientifiques solides et de bonnes pratiques de documentation. » (68)

Cette définition reprend l'acronyme « **ALCOA** » inventé en 1990 par le Docteur Stan Woolen, inspecteur de la FDA décrivant les critères d'intégrité des données présentés dans le tableau ci-dessous.(69)

Attributs	Attentes
A tribuable = A tribuable	Il est possible d'identifier l'individu ou le système qui a généré, modifié la donnée, ou traité l'activité.
L egible = L isible	Il est possible de lire ou interpréter la donnée après son enregistrement.
C ontemporaneous = E nregistrée sur le moment	La donnée est enregistrée au moment où elle est générée, ou au plus près de l'événement générateur.
O riginal = O riginale	La donnée est conservée dans son état original ou en « copie certifiée ». Elle conserve le contenu et le sens.
A ccurate = P récise	La donnée reflète exactement l'activité ou la mesure effectué. La donnée est vérifiée si nécessaire, les modifications sont expliquées.

Tableau 10 : L'ALCOA et ses attentes

Le terme ALCOA+ complète les critères ALCOA avec l'ajout de 4 adjectifs supplémentaires selon lesquels la donnée doit être :

- Complète
- Cohérente
- Durable
- Disponible

AcT a été développé à la suite de l'évolution des exigences réglementaires qui rendent les clients pharmaceutiques de BD sensibles à l'intégrité des données. AcT est aussi un projet en réponse aux besoins exprimés par les équipes en contact direct avec la clientèle (les CQM du campus). C'est pourquoi les fonctions mondiales ont donné l'ordre de changer les pratiques sur tous les sites de BDM-PS en adoptant AcT comme nouvel outil de travail officiel dans le suivi des actions, notamment celles des audits.

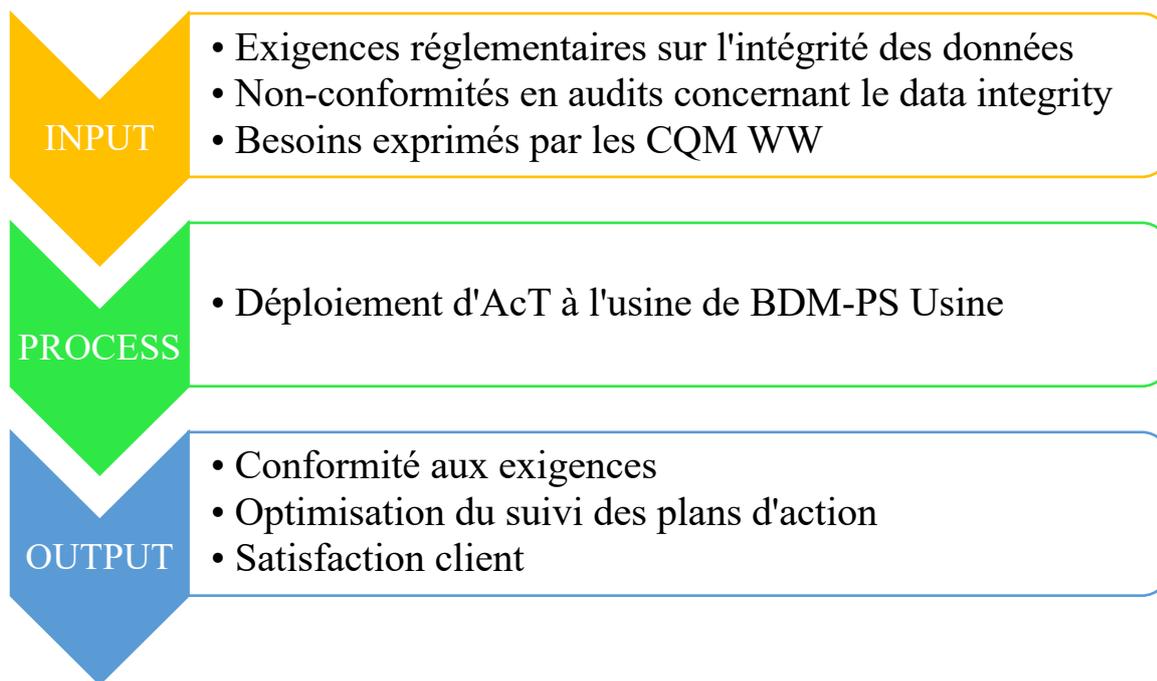


Figure 26 : input output process du contexte de création d'AcT

4.3.2. AcT : objectifs

En termes d'objectifs, cette base de données a pour but d'engendrer un gain de temps non négligeable pour l'usine et le campus à travers l'optimisation du suivi des audits. Le tableau ci-dessous explique la méthode de travail du suivi d'audit avant et après AcT ainsi que les avantages que le changement implique pour les collaborateurs, mais aussi en termes d'intégrité des données selon les critères ALCOA+.

Avant AcT	Après AcT	Gain	ALCOA+
Création manuelle du plan de remédiation en remplissant le document à partir des actions que les collaborateurs communiquent en réunion, par mail, ou au téléphone.	Les collaborateurs sont désignés en tant que responsables d'action dans la base donnée et y renseignent directement leurs actions de façon autonome.	Recentralisation des missions de chacun	Attribuable
Travail de reformulation de certains plans d'action mal décrits.	AcT génère ensuite automatiquement le plan d'action après validation du contenu des actions.	Suppression du « double travail » de retransmission des actions → Responsabilisation des collaborateurs → Gain de temps	Enregistrée sur le moment Originale Lisible

Relance des collaborateurs pour suivre le statut des actions et leurs degrés de complétion : activité chronophage, induit des envois de mails redondants, beaucoup d'appels téléphoniques, de réunions → mudas de surstockage de mails, de déplacements et de mouvements inutiles...	Le logiciel est équipé d'une relance automatique que les responsables d'actions reçoivent fréquemment jusqu'à complétion de leurs actions.	Automatisation des relances → Gain de temps	N/A
Une fois l'action clôturée, le coordinateur doit recueillir les preuves et les demander, parfois à plusieurs reprises.	Les preuves d'actions sont obligatoirement jointes par les responsables dans la base pour clôturer son statut.	→ Responsabilisation des collaborateurs → Gain de temps	Attribuable Complète Originale Lisible
Existence de fichiers Excel personnels de suivi des actions gérés différemment par chaque collaborateur.	Élimination de tous ces fichiers Excel remplacés par AcT	→ Centralisation de l'information	Cohérente
Ces databases Excel ne sont pas forcément toujours bien tenues à jour. Oubli de changement du statut d'action dans la base.	Statut d'action visible en temps réel	→ Fiabilité de l'information	Précise Cohérente
Indicateurs qualité générés à partir d'un fichier Excel pouvant comporter des erreurs.	Génération automatique des indicateurs qualités.	→ Fiabilité de l'information	Précise Cohérente
Beaucoup d'actions hors délai par manque de responsabilisation des collaborateurs, par défaut de suivi minutieux de la database	Délais d'implémentation des actions tenu, diminution voire disparition des actions hors délai	→ Amélioration des indicateurs qualité	N/A

Les CQM n'ont pas de visibilité en temps réel sur les actions promises aux clients	Visibilité en temps réel avec AcT	→ Facilité d'accès → Satisfaction client	Disponible
Les usines et les 7 sites de BDM-PS entre eux n'ont pas connaissance des actions mises en place pour les mêmes clients qu'ils desservent.	Visibilité inter-sites : identification des meilleures pratiques ou projets d'amélioration mis en place sur les autres sites .	→ Gain de temps → Partage de connaissance	Disponible
Archivage des plans d'action sur disque C, parfois les versions précédentes des plans non-révisées sont supprimées par mégarde	Archivage informatique des plans d'action, avec l'audit trail qui assure l'historique des révisions et des modifications	→ Écologique	Originale Complète Durable

Tableau 11 : Les objectifs d'AcT et les critères ALCOA+

4.4. Déploiement d'AcT au sein de l'usine de BD-MPS Pont-de-Claix

- **Les problématiques usine et enjeux**

Le déploiement d'AcT sur les sept sites de BDM-PS s'est fait de façon presque homogène mais une résistance au changement a été constatée sur le site de Pont-de-Claix. En effet, si un site utilise moins voire pas du tout le traqueur d'action, l'outil deviendrait non exhaustif et donc moins pertinent.

- **Les problématiques soulevées à mon niveau en tant que gestionnaire des audits :**

Comment effectuer la transition des anciennes pratiques aux nouvelles pratiques sachant que des actions des plans de remédiation des années fiscales précédentes apparaissent encore ouvertes ou hors délai dans l'ancienne base de données de suivi des audits client ?

4.4.1. Application de la méthode QOOQCCP

La première étape du déploiement d'AcT a été de visualiser la problématique énoncée ci-dessus de façon claire et objective en utilisant la méthode du QOOQCCP.

Questions	Axes	Énoncés	Contre-Énoncés
Quoi ?	Sujet	Vérifier la fiabilité des données contenues dans la DataBase Excel	Éliminer les données incorrectes
Pourquoi ?	Objectif	Effectuer la transition AcT en n'y entrant que des données fiables, complètes et cohérentes Changer les pratiques. Être conforme aux exigences.	
Où ?	Localisation	DataBase Excel Archivage papier des plans d'actions	N/A
Quand ?	Moment	Avant la date de lancement officielle d'AcT	
Qui ?	Personnes	Coordinatrice d'audits Responsables d'actions	
Comment ?	Méthode	Identification des données non cohérentes / Réunions avec les responsables d'actions / Entrée des données fiables dans AcT	
Combien ?	Coût	Mobilisation de ressources humaines. Mission chronophage.	Combiner les responsables d'actions qui travaillent sur les mêmes actions.

Tableau 12 : La problématique du déploiement d'AcT à travers le QOOQCCP

Avant d'effectuer la transition AcT, la première étape a été d'identifier les données peu cohérentes en comparant celles de la base de données Excel des audits clients avec celles des archives documentaires au format papier.

▪ **Analyse des archives documentaires**

Ci-dessous le pourcentage de plans de remédiation (PDR) qui ont fait l'objet d'une ou plusieurs révisions. En gris, il apparaît que 67% des plans de remédiation n'aient pas fait l'objet de révision, deux raisons peuvent justifier cela :

- soit car toutes les actions étaient déjà clôturées mais cela ne concerne qu'une minorité des plans. En général ce sont ceux qui contiennent très peu de non-conformités, et dont les actions sont très rapides à réaliser, par correction instantanée en cours d'audit d'un document comportant une erreur par exemple.
- soit parce que le suivi n'a pas été correctement tracé et cela concerne la majorité des plans présentés dans ce graphique. Ainsi l'action a été réalisée et les évidences plus ou moins fournies, mais en termes de traçabilité écrite, il est difficile de confirmer si cela a vraiment été fait.

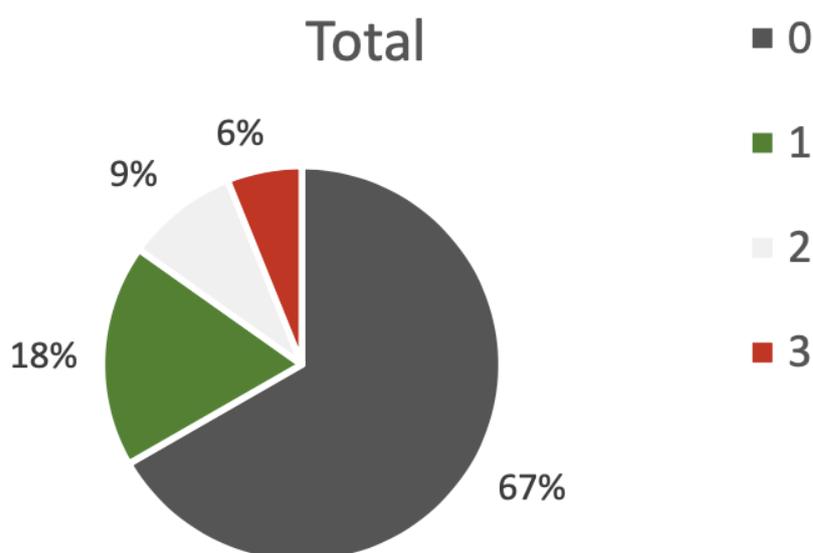


Figure 27 : Proportion des plans de remédiation révisés ou non sur FY18

Cet autre graphique (cf. figure 28) met en valeur le pourcentage de plans de remédiation comportant une ou plusieurs actions hors-délai. On constate ici que seuls 39% des plans de remédiation ne comportent aucune action en retard. En revanche 61% des plans contiennent au moins 1 action hors-délai, et 37% affichent plus de 2 actions en retard.

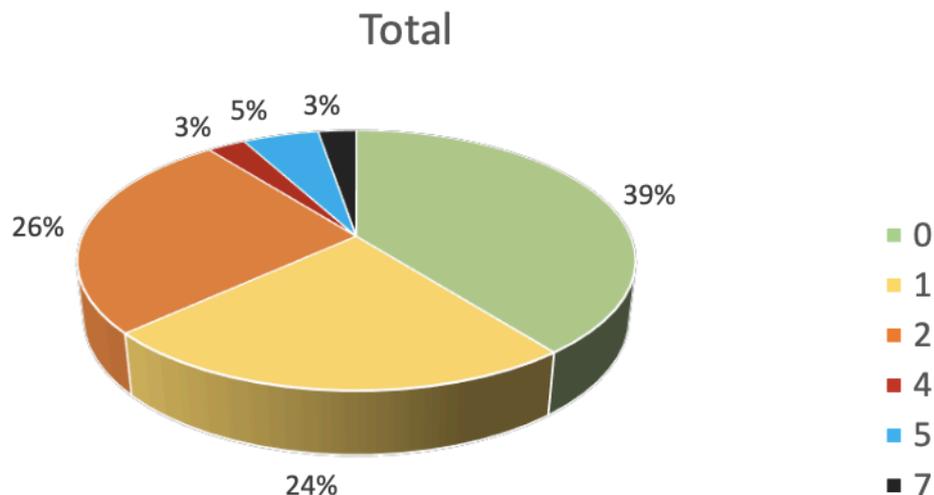


Figure 28 : Proportion du nombre d'actions hors-délai des PDR FY18

▪ **Comparaison du statut des actions dans les archives et dans la Database**

En tout, 61 actions hors délai ont été détectées dans l'archivage papier des plans contre 50 dans la database Excel. Afin d'éliminer cette incohérence des données, il était nécessaire de consulter les collaborateurs et de reconfirmer le statut véritable de leurs actions.

▪ **Entretiens avec les responsables d'action**

Afin d'organiser les réunions par ordre de priorité, un tableau dynamique croisé a été créé. Cet outil permet de synthétiser les données d'une database Excel de façon à obtenir les « croisements » de données souhaités.

Dans ce cas-là, les données importantes sont : le responsable d'action, l'action en retard, et la date à laquelle elle aurait dû être clôturée.

La première prise de contact avec les collaborateurs se fait par l'envoi des mails contenant toutes les actions présumées en retard. Si le collaborateur répond rapidement et efficacement, en rectifiant le statut de l'action et en y joignant les preuves d'implémentation, cela suffit à clôturer le statut et à mettre à jour le plan de remédiation. Sinon, il faut organiser des réunions en priorisant les responsables qui ont le plus d'action en retard. Les réunions avec les personnes ne possédant qu'une seule action hors-délai peuvent se faire par téléphone afin de gagner du temps et d'éviter les mouvements inutiles.

A l'issue de ce travail d'investigation, il s'est avéré qu'il y'avait 4 fois moins d'actions en retard que ce que la database excel indiquait.

▪ **Entrée des données fiables dans AcT**

L'accès à la saisie des données dans AcT nécessite une formation qui attribue des rôles bien précis aux collaborateurs :

- L'initiateur d'action (IA) : en amont du processus, son rôle est de saisir dans la base de données toutes les informations relatives à l'audit (numéro d'audit, nom du client, date de l'audit, type d'audit, etc), d'écrire la non-conformité contenue dans le rapport d'audit ainsi que la partie de la norme ISO 13485 :2016 à laquelle elle se réfère. Les causes racines de l'écart sont précisées si elles sont connues. Le responsable à qui l'écart est attribué est désigné ainsi que le délai d'implémentation de l'action proposée.
- Le responsable d'action (Action Owner) : il doit entrer son plan d'action et inclure les preuves d'implémentation une fois l'action clôturée.
- L'approbateur d'action (AA) : il approuve les actions proposées par l'AO.
- L'administrateur du process (PA) : son rôle lui confère des fonctionnalités que l'AI ou l'AA n'ont pas comme l'extraction du plan de remédiation, l'ajout d'AO dans la base de données.

Après l'achèvement du travail de transfert des actions fiables dans AcT, la deuxième partie du déploiement a nécessité l'utilisation d'un outil Lean pour explorer les autres axes sur lesquels le changement pourrait impacter.

4.4.2. OMOC : Outil d'analyse de l'impact du changement majeur

L'OMOC aussi appelé Cost Analysis en anglais est un outil qui permet d'analyser l'impact de la conduite du changement selon 4 axes : (70)

- **O** pour outils : ou l'ensemble des instruments utilisés par le collaborateur dans son travail. Ici, le changement peut se traduire par une évolution de l'ergonomie, de la navigation, des concepts d'utilisation.
- **M** pour Métier : ou l'ensemble des tâches et responsabilités, mais aussi domaines de compétences du collaborateur. Ici, le changement porte sur les pratiques professionnelles.

- **O** pour Organisation : ou l'ensemble des processus et procédures, relations managériales et interfaces avec les autres métiers du collaborateur (par exemple l'impact de la création d'un nouveau département).
- **C** pour Culture : ou l'ensemble des valeurs et croyances liées à l'entreprise. Les changements observés dans cet axe sont relatifs aux habitudes et aux comportements.

Chacun des axes est ensuite analysé et noté sur une grille de 1 (impact le plus faible) à 4 (impact le plus fort). Le résultat est généralement présenté sous forme de cible, ce qui permet de visualiser rapidement le degré d'impact sur chacune des 4 sphères, afin de prioriser les axes d'accompagnement et construire un plan d'action adapté au besoin. Vous trouverez en Annexe 5, la méthodologie de cotation de l'OMOC.

▪ **Analyse de l'impact d'AcT à l'usine**

OUTIL		METIER	
Avant AcT	Après AcT	Avant AcT	Après AcT
Suivi des actions via une data base Excel Mise à jour manuelle Calcul des metrics Pas besoin de formation pour utiliser et mettre à jour la data base Excel	Suppression de la base Nouvel outil de travail officiel à utiliser pour le suivi des actions Automatisation du suivi des actions et du calcul des metrics Besoin de formation pour la maîtrise du nouvel outil	Relances répétitives et manuelles (travail à peu de valeur ajoutée)	Relance automatique → gain de temps → recentrement sur le cœur d'activité du métier
3		1	
ORGANISATION		CULTURE	
Avant AcT	Après AcT	Avant AcT	Après AcT
Gestion manuelle avec tableur Excel	Implémentation du nouvel outil dans les SOP concernées Identification des collaborateurs clefs à intégrer à l'outil	Suivi des actions non visibles par les autres services/sites	Transparence Responsabilisation des collaborateurs Augmentation de l'autonomie de travail
3		2	

Tableau 13 : L'OMOC appliqué au projet AcT

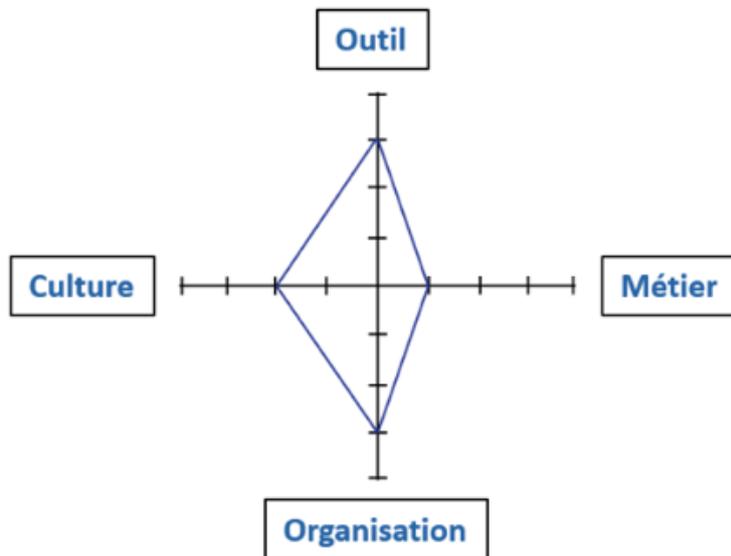


Figure 29 : Cible OMOC du projet AcT

L'OMOC a permis d'identifier les 2 axes d'amélioration à prioriser, celui de l'Outil et de l'Organisation qui ont obtenu un score de 3 en termes d'impact. La cotation s'est faite conjointement avec un collaborateur black belt en Lean Management. Le point culminant de ces 2 sphères apparaît comme étant la formation de tous les collaborateurs en interaction avec l'outil.

Outil : AcT présente un grand nombre de fonctionnalités qui ne sont pas toutes bien connues des collaborateurs. Leurs maîtrises pourraient simplifier l'utilisation d'AcT au quotidien. L'élaboration d'un Job Aid synthétique à partir d'un guide déjà existant mais trop volumineux (+ de 70 pages) est une solution qui a été retenue. Des campagnes de formation à l'usine ont été organisées pour former le personnel.

La création sur un sharepoint d'un tableau à 2 entrées de type management visuel (bons points vs points à améliorer) via lequel les utilisateurs d'AcT viendraient y déposer leurs remarques est une idée retenue et qui contribue à l'amélioration du logiciel.

Organisation : Il est indispensable d'identifier les personnes clefs à intégrer à la base de données de l'outil. Il faut donc répertorier tous les collaborateurs pour qui les remarques d'audits reviennent le plus souvent, et leur attribuer des droits d'accès au système.

Il existe des cours en ligne à effectuer sur le système informatique qui gère les formations à l'usine (C2C). L'attribution de ces cours aux collaborateurs clefs n'est pas systématique. Il faut donc travailler conjointement avec la cellule formation de l'entreprise pour assigner les

curriculas de formation à tous les managers de l'usine dans 1^{er} temps, puis d'identifier leur back-up en audit et de leur assigner aussi les cours sur C2C dans un but d'anticipation.

Par ailleurs, AcT doit être intégré aux procédures de l'entreprise afin de démontrer que son utilisation est maîtrisée et conforme aux exigences de l'ISO13485 :2016.

CONCLUSION

La mutation des industries qui se diversifient grandement en intégrant les biotechnologies à leurs portefeuilles produits, est en partie responsable de la complexification de la législation pharmaceutique. Dans un contexte réglementaire en constante évolution, mais qui tend à s'uniformiser internationalement, les industries se doivent d'améliorer leurs pratiques afin de rester conformes aux exigences et de maintenir un niveau de qualité élevé du médicament.

En effet la qualité est une notion fondamentale au sein de l'entreprise qui régit les pratiques et qui se trouve au cœur de l'organisation à travers la mise en place obligatoire d'un système qualité pharmaceutique. La Qualité découle directement des exigences réglementaires et des Bonnes Pratiques de Fabrication. Son amélioration est rendue possible à travers la connaissance et l'application des principes du Lean, et l'utilisation de ses outils. La qualité est le ciment de l'entreprise, elle permet de fédérer tous les collaborateurs autour d'un but commun, la sécurisation du cycle de vie du médicament et la mise sur le marché de produits qualitatifs et sans danger pour le patient.

Afin de s'assurer que les industriels comprennent et respectent assidûment la réglementation, des audits sont menés par les autorités de santé. Or ces audits sont des outils très variés, qui peuvent prendre plusieurs formes. Nous avons démontré que l'audit est un outil qui permet de développer une démarche d'amélioration continue, et de certifier que le système qualité pharmaceutique mis en place est efficace. C'est un processus qui nécessite une grande préparation en amont, et dont le suivi ne doit pas être négligé sous peine d'impacter les performances de l'entreprise. Ainsi, savoir préparer un audit, le mener, mais aussi pouvoir y répondre de façon pertinente avec un plan d'action solide constituent des missions d'une importance capitale. La performance de l'industrie en dépend, et la satisfaction des clients qu'elle fournit également.

Enfin, savoir accompagner le changement dans une entreprise est primordial. Nous avons vu à travers le déploiement d'AcT qu'une mauvaise estimation de l'impact que peut avoir un changement peut engendrer de la non-qualité, notamment à travers les actions en retard et la création involontaire de données non fiables. Même si le but initial est d'optimiser le suivi des audits, et de faciliter le travail de tous les collaborateurs sur le moyen long-terme, un projet

d'une telle envergure nécessite de prendre des dispositions pour le déployer du mieux possible, notamment à travers la formation anticipée de tous les acteurs clefs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ordre National des Pharmaciens. Serment de Galien. [Internet] ONP. 2014 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Comment-devenir-pharmacien/Serment-de-Galien>
2. Les Entreprises du Médicaments. Economie Marché mondial. [Internet] LEEM. 2020 [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>
3. Sophie Vaxelaire. Bilan économique édition 2020 [Internet] LEEM. 2020 [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/BilanEco2020correc_2.pdf
4. Juès J-P. L'Industrie pharmaceutique. FeniXX; 1998. 108 p.
5. Ministère des Solidarités et de la Santé. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. 2021 [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
6. Code de la santé publique. Article L5111-1 [Internet] Légifrance. 2000. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689866/2000-06-22
7. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Nos missions - Assurer la sécurité des produits de santé - [Internet] ANSM. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p>
8. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals For Human Use. CTD Triangle [Internet]. ICH [cité 18 août 2021]. Disponible sur: https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-02/CTD_triangle_color_Proofread.pdf
9. Nicole Scholz. Produits pharmaceutiques dans l'Union européenne. Le cadre légal des médicaments à usage humain. [Internet] Parlement Européen. 2015. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS_IDA\(2015\)554174_FR.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS_IDA(2015)554174_FR.pdf)
10. Eudralex. The rules governing medicinal products in the European Union [Internet] Internal Market, Industry, European Commission. 1999 [cité 18 août 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/content/eudralex-rules-governing-medicinal-products-european-union-0_en
11. EudraBook. Compendium of EU pharmaceutical law [Internet] Directorate-General for Health and Food Safety (European Commission). LU: Publications Office of the European Union. 2015 [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/288501>
12. ICH quality guidelines. [Internet] ICH. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

13. Organisation Mondiale de la Santé. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) [Internet] OMS. WHO/VSQ/97.01. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf;sequence=1
14. OMS. Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes. [Internet] OMS. 2014. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur:
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FR-TRS986annex2.pdf
15. OMS. Quality Control of Drugs. Fourteenth Plenary Meeting, Comitee on Program and Budget, 6th report. [Internet] OMS. 1969. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91275/WHA22.50_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
16. Eudralex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. [Internet] European Commission. 2004 [cité 6 sept 2021]. Disponible sur:
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/2011_intro_en.pdf
17. Union PO of the E. CELEX1, Commission Directive 91/356/EEC of 13 June 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use [Internet]. Publications Office of the European Union.1991 [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <http://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/dd7e01a5-6dba-4520-b573-0cd82b39d5dd/language-mt>
18. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf;jsessionid=B4652306C1B7704A339B43C1E6E86D29?sequence=1
19. ONP. Les cahiers thématiques de l'ONP n°15. Qualité Pharmaceutique. Sécuriser le parcours de soin du patient. [Internet] ONP. 2019 [cité 6 sept 2021]. Disponible sur:
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/475552/2170156/version/2/file/Cahier+th%C3%A9matique+15+-+Qualit%C3%A9+pharmaceutique.pdf>
20. Organisation Internationale de Normalisation. À propos de l'ISO [Internet]. ISO [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/about-us.html>
21. Organisation Internationale de Normalisation. Normes [Internet]. ISO [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standards.html>
22. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet] AFNOR. 2015 [cité 6 sept 2021]. Disponible sur:
<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
23. Axxess Qualité. Qualité interne, qualité externe. [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.axess-qualite.fr/qualite.html>
24. Tolila S. Amélioration du système qualité pharmaceutique opérationnel. (Thèse de

doctorat). (Marseille). 6 juill 2018;98.

25. Mami Elias Fouad, Benhabib Abderezak, Ghomari Souhila. Les coûts de la non qualité. [Internet] Faculté des Sciences Economiques et Commerciales UABB Tlemcen. 2004. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://manage2quality.files.wordpress.com/2009/05/art21.pdf>

26. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use (Text with EEA relevance) [Internet]. 262, 32003L0094 oct 14, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/eng>

27. ANSM. Les Bonnes pratiques de Fabrication. [Internet] ANSM. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f5d7714d779943b37df5e810691f8977.pdf

28. ICH. BPF Partie III : Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10) [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf

29. ISO 13485:2016(en), Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes [Internet] 2016. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso:13485:ed-3:v1:en>

30. Jérémy Cicero. La pyramide documentaire revisitée – QUALIBLOG | Le blog du manager QSE [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://qualiblog.fr/documentation/la-pyramide-documentaire-revisitee/>

31. Cogels Réginald. A quoi servent les procédures (première partie - 6 raisons). [Internet]. Positeal. 2017 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.positeal.net/2017/10/a-quoi-servent-les-procedures-6-raisons/>

32. ICH guideline Q9 on Quality Risk Management. :20. EMA. 2015

33. Frédéric Durdux. AMDEC processus exemple industriel [Internet]. Eiphedeix conseil. 2018 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.eiphedeix-international.fr/amdec-processus-exemple/>

34. Delattre C, Lambert A, Limonciel A, Randrianarizafy A. Les acteurs métiers de l'industrie pharmaceutique. :65. Polytech Nice Sophia. 2006.

35. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet] AFNOR. 2015. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>

36. Polleux A. Des outils de l'amélioration continue à la culture de l'excellence opérationnelle au sein d'un atelier de fabrication de formes sèches. (Thèse de doctorat). (Amiens). 13 oct 2016;117.

37. Ohno T. Toyota Production System: Beyond Large-Scale Production. Cambridge, Mass: Productivity Press; 1988. 176 p.

38. Hohmann C. Lean Management: Outils, méthodes, retours d'expériences, questions/réponses. Editions Eyrolles; 2012. 426 p.
39. Présentation du pilier Juste-à-temps (JAT) du Lean management [Internet] 2016. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.bluelean.fr/blog/outils-lean/le-pilier-jat.html>
40. Perrin R. Réduction des déchets identifiés par le lean management: application de méthodes et outils a l'industrie pharmaceutique. :115.
41. Christophe Rousseau. Les 7 Gaspillages – Le Lean Manufacturing [Internet] 2012. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <http://leleanmanufacturing.com/les-7-gaspillages/>
42. Friedman RL. Current Expectations for Pharmaceutical Quality Systems. :41.
43. Priscillia Cheval. Lean Management, les 8 Sources de Gaspillage à Eliminer [Internet]. Managers En Mission. 2018 [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.managersenmission.com/blog/lean-management-sources-de-gaspillage/>
44. Muda : 7 gaspillages selon le Lean Manufacturing | SESA SYSTEMS [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sesa-systems.com/muda-reduction-des-gaspillages-par-le-management-visuel>
45. Liker J. The Toyota Way: 14 Management Principles From the World's Greatest Manufacturer. 1er édition. McGraw-Hill Education; 2003. 362 p.
46. Demetrescoux R. La boîte à outils du lean. 2e éd. Malakoff: Dunod; 2019. (La boîte à outils).
47. Catherine Marchand. La roue de Deming ou PDCA [Internet]. Conseil en management qualité, formation, coaching [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://qualite-aquitainepdca.com/apropos-catherine-marchand/methode-pdca/>
48. Riffart A. Le management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, cas appliqué à l'annexe 16 des BPF. (Thèse de doctorat). (Lille).
49. Quality management problem solving work sheet (Internet) Energy trust of Oregon. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://insider.energytrust.org/wp-content/uploads/quality_management_6.8_5w2h_problem_solving_work_sheet.pdf
50. Rémi Bachelet. Animer un brainstorming. [Internet] Centrale Lille. [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: http://rb.ec-lille.fr/Qualite/Qualite_Brainstorming.pdf
51. Chapeaucou R. Techniques d'amélioration continue en production. Collection fonctions de l'entreprise, Dunod; 2003.
52. Olivier F. L'approche Lean: méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique. (Thèse de doctorat). (Grenoble) p:136.
53. Ministère de l'Economie, des Finances et de la Relance. Vilfredo Pareto. [Internet] Facileco. [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/facileco/vilfredo->

pareto

54. Lefebvre M. La standardisation des investigations et prises de décision par l'analyse des risques dans l'industrie pharmaceutique. (Thèse de doctorat). (Amiens). 21 juin 2019;106.
55. Journal du Net. Loi de Pareto : définition, traduction [Internet] JDN. 2019. [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.journaldunet.fr/business/dictionnaire-du-marketing/1197993-loi-de-pareto-definition-traduction/>
56. NF X50-310: Organisation et gestion de la production industrielle - concepts fondamentaux de la gestion de production - Vocabulaire [Internet]. Afnor EDITIONS. 1991 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-x50310/organisation-et-gestion-de-la-production-industrielle-concepts-fondamentaux/fa024025/15738>
57. Silvia Olivieri. Le SMED, outil d'amélioration. [Internet] 2009. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://lewebpedagogique.com/lambda/files/2009/12/LE-SMEDPPT.pdf>
58. Leconte T. La pratique du smed - Obtenir des gains importants avec le changement d'outillage rapide. Eyrolles, 2011.
59. Le chantier SMED. [Internet] Lycée Colbert. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: http://colbertserv.lyceecolbert-tg.org:3007/strategie_de_maintenance/medias/518.pdf?PHPSESSID=6b6b24d27611cd57a2175c1ab98cd0d6
60. Soyez proche du terrain avec le Gemba Walk [Internet] 2015. LeanSixSigmaFrance.com. 2015 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://leansixsigmafrance.com/blog/soyez-proche-du-terrain-avec-le-gemba-walk/>
61. ISO 19011:2018(fr), Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management [Internet] AFNOR. 2018. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:19011:ed-3:v1:fr>
62. Sirven M. Importance de l'audit qualité dans le système de management de la qualité Exemple d'amélioration du processus d'audit interne dans une entreprise pharmaceutique. (Thèse de doctorat). (Toulouse) :118.
63. Ryad Bensiam. Les audits dans l'industrie pharmaceutique. 2012.
64. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Définition - Grande entreprise [Internet] INSEE. 2020. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1035>
65. Pauline Lieb Storebjerg. REC attitudes et reactions [Internet] Université de Montpellier. 2017. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.univ-montp3.fr/infocom/wp-content/REC-attitudes-et-reactions8.pdf>
66. Vivares Christian. Audit qualité interne. 2019.
67. Medicine & Healthcare products Regulatory Agency. "GXP" Data Integrity Guidance

and Definitions. [Internet] MHRA. 2018. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf

68. WHO Expert Committee on Specifications For Pharmaceutical Preparations. Guidance on good data and record management.[Internet] WHO TRS 996 Annex 5. 2016. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex05.pdf

69. Mark Durivage. ALCOA Principles. [Internet] Quality System Compliance, LLC. 2019. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://qscompliance.com/wp-content/uploads/2019/01/ALCOA-Principles.pdf>

70. Tonnelé A. 65 outils pour accompagner le changement individuel et collectif. Editions d'Organisation Eyrolles; 2011 [cité 28 sept 2021].

FIGURES

- Figure 1 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2019 (en prix producteur)
- Figure 2 : Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2019
- Figure 3 : Les principales aires thérapeutiques en 2019
- Figure 4 : Les modules du CTD (Common Technical Document)
- Figure 5 : Listing des 14 lignes directrices qualité mises en place par ICH en 2021
- Figure 6 : La pyramide documentaire du système de management de la qualité
- Figure 7 : Grille AMDEC de cotation de risque
- Figure 8 : Les règles d'or de l'assurance qualité
- Figure 9 : Le Lean manufacturing et l'optimisation des flux
- Figure 10 : Les 7 Mudas
- Figure 11 : La Roue de Deming
- Figure 12 : La construction du diagramme d'Ishikawa
- Figure 13 : Le Diagramme des 5M
- Figure 14 : Les 5 pourquoi ?
- Figure 15 : Les étapes du brainstorming
- Figure 16 : Le diagramme de Pareto
- Figure 17 : Le domaine d'application du SMED
- Figure 18 : La méthodologie du SMED
- Figure 19 : Le processus d'audit et les écarts associés
- Figure 20 : Les 3 phases d'audit et leur concordance avec le cycle PDCA
- Figure 21 : Les 4 étapes majeures de la conduite d'un audit et leurs acteurs
- Figure 22 : Le processus de recueil d'informations
- Figure 23 : Le questionnement en entonnoir
- Figure 24 : Les 7 sites de BDM-PS
- Figure 25 : Le déroulement d'un audit client à BDM-PS
- Figure 26 : Input/Output process du contexte de la création d'AcT
- Figure 27 : Proportion des plans de remédiation révisés ou non sur FY18
- Figure 28 : Proportion du nombre d'actions hors-délai dans les PDR FY18
- Figure 29 : Cible OMOC du projet AcT

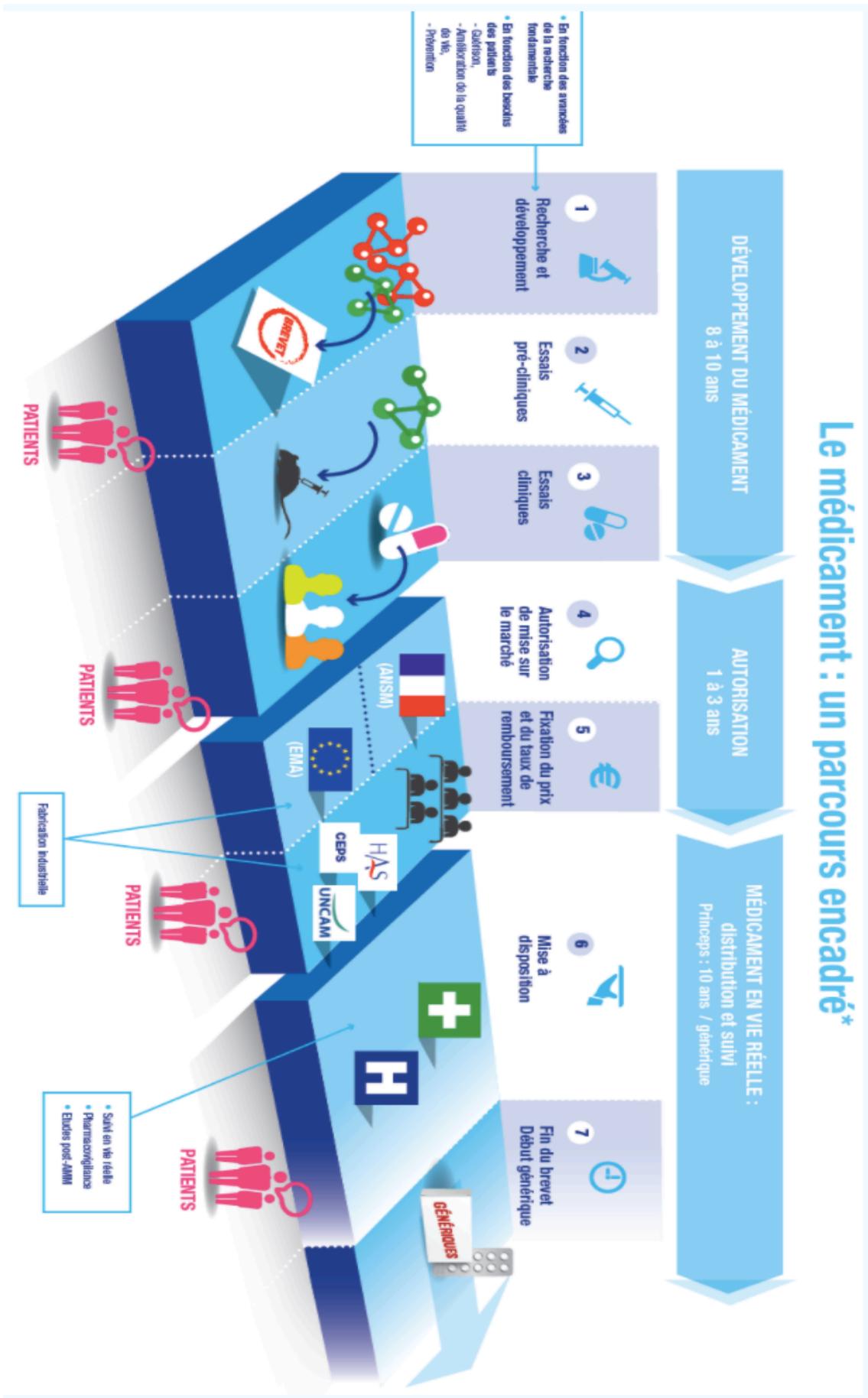
TABLEAUX

- Tableau 1 : Le PDCA
- Tableau 2 : Les 5S
- Tableau 3 : Le QQQQCCP
- Tableau 4 : Les 3 types d'audit
- Tableau 5 : Le déroulement de la phase pré-audit
- Tableau 6 : Le déroulement de la phase post-audit
- Tableau 7 : Les 6 attitudes de Porter
- Tableau 8 : Le classement des attitudes de Porter selon leur influence
- Tableau 9 : Les 5 types de questionnement en audit
- Tableau 10 : L'ALCOA et ses attentes
- Tableau 11 : Les objectifs AcT et les critères ALCOA+
- Tableau 12 : La problématique du déploiement d'AcT à travers le QQQQCCP
- Tableau 13 : L'OMOC appliqué au projet AcT

ANNEXES

- Annexe 1 : Le parcours encadré du médicament
- Annexe 2 : Exemple de plan de remédiation BD
- Annexe 3 : Les produits BD
- Annexe 4 : Formulaire AcT de gestion des audits
- Annexe 5 : L'OMOC et sa cotation

Annexe 1 : Le parcours encadré du médicament





Title/Titre : Annexe : Customer Audit – Remediation Plan
Site(s) Identifier: Le Pont de Claix

Page 1 sur 2
 103.108.532PC-A
 Rev1

BD Pharmaceutical Systems
 11 rue Arside Berges BP4
 38801 Le Pont de Claix Cedex
 France

Audit Name of the customer at BD Pont-de-Claix
Remediation plan
 Date of audit: _____
 Customer report received on ____/____/____, remediation plan sent on ____/____/____



From: _____
To: _____
Cc: _____
Dated: _____

Table Legend

Ranking (Rk)	Type of action	Status
R = recommandation	NA: No Action	O = Opened
mi = NC minor	Co: Correction	C = Closed
M = NC Major	CAPA: CAPA	
C = NC Critical		

Audit remarks and observations follow-up

N°	Audit finding / Non conformance	Rk.	Remediation plan	Type of action	Due date	Resp	Status	Closing date

Revision history		
Rev. Nb	Changes	Author

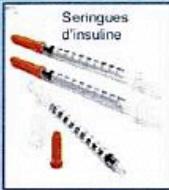
Date _____ Signature _____ Position _____

BD Confidential Information - For Authorized Used Only

Document: 103.108.532PC-A
Valid From: 05-Feb-2016 **To:** 31-Dec-9999
Print Date: 31-Jul-2019 13:23:08 GMT Daylight Time

Doc Type: ZOD **Status:** Released **EFFECTIVE**
Doc Part: FR **Revision:** 01 **Change #:** 500000058907
Usage: Production Usage **Version:** A **Classification:** Restricted

Annexe 3 : Les produits BD

SEGMENTS	DIVISIONS	PRODUITS ASSOCIES
BD MEDICAL	Diabetes Care	<ul style="list-style-type: none"> • Stylos d'injection BD Ultra-Fine™ • Seringues Safety Glide • Lancettes BD Ultra-Fine™ • Récipient pour objets coupants ou pointus • Stylo d'injection AutoShield Duo Safety • Seringues d'insulines  
	Medication Management Systems (MMS)	<ul style="list-style-type: none"> • Pyxis CIISafe[®] – sécurité contrôlée de substance • Pompe Alaris – injecte des fluides, des médicaments et du sang • Pompe à perfusion Med System III – pompe à perfusion multicanal • Système d'anesthésie Pyxis™ 4000 – automatise la gestion du traitement
	Medication Procedural Solutions (MPS)	<ul style="list-style-type: none"> • Cathéters BD IV • ChloratPrep – Produit de nettoyage chirurgical • Achieve et Temno – Biopsie des tissus mous • Aiguilles et seringues sécurité BD • PosiFlush-Seringues de solution saline pré-remplies • Safe-T Plus – Plateaux de diagnostic sécurité • Pha-Seal – Dispositif de transfert de produit dangereux en système clos 
	Pharmaceutical Systems (PS)	<ul style="list-style-type: none"> • Systèmes d'auto-injection BD™ • Systèmes de sécurité et de protection • Systèmes de seringue pré-remplissage
BD LIFE SCIENCES	Biosciences (BDB)	<ul style="list-style-type: none"> • Réactifs de diagnostic clinique – Pour test diagnostique • Analyseur cellulaire BD FACSCalibur™ – Exécution d'analyse et de tri cellulaires • Assistant de lyse et de lavage BD FACS™ – Automatisation de l'incubation et du lavage de cellules • BD FACSPresto™ – Solution test portable pour lymphocyte CD4 • Assistant de préparation d'échantillons BD FACS™ III – Automatisation de la préparation d'échantillons pour cytométrie en flux
	Diagnostic Systems : Women's Health and Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Test Pap en solution BD SurePath™ • BD PrepStain™ Slide Processor – Préparateur et procédures de marquage automatiques • Réactif biomarqueur BD ProEx™C – Solution de cytologie non gynécologique • Conservateur non gynécologique BD CytoRich™ – Solution de cytologie non gynécologique
	Diagnostic Systems (DS) : Microbiology	<ul style="list-style-type: none"> • Colorants et réactifs – Pour préparation d'échantillon • Milieu Mycoflask préparé et précolé en tube BD BBL™ • Système BD Veritor™ – Test direct/Sérologie • BACTEC MGIT 320 – Test des mycobactéries • Ecouvillons BD™ – Sterile Pack - Prélèvement 
	Diagnostic Systems (DS) : Lab Automation & Molecular	<ul style="list-style-type: none"> • BD Kiestra™ TLA – Automatise les tâches d'un laboratoire de microbiologie • BD™ Innova – Processeur automatisé de microbiologie • Systèmes BD VIPER™ – Exécution de test sur cinq maladies sexuellement transmissibles • Système BD MAX™ – Exécution de diagnostics in vitro et tests moléculaires en système ouvert • Test d'identification microbienne BD Affirm™ VP11 – Test ADN direct pour les 3 principales causes de vaginite
	Preanalytical Systems (PAS)	<ul style="list-style-type: none"> • Kit de prélèvement sanguin BD Vacutainer[®] à bouton-poussoir et tubes d'EDTA BD Vacutainer[®] • Système de prélèvement de sang capillaire BD Microtainer[®] • Système de prélèvement urinaire BD Vacutainer[®] • Lancettes BD Microtainer[®] Quickheel™ et microtube pour procédure automatique • Kit de prélèvement sanguin BD Vacutainer[®] Safety-Lok™ et aiguille de prélèvement sanguin BD Vacutainer[®] Eclipse™

Annexe 4 : Formulaire AcT de gestion des audits



AcT-BDM-PS

To Close use 'Back' button. Don't 'X' the browser.

Request Details

Reference		Action Status	Draft
BD Site*	<input type="text"/>	Event Date*	<input type="text" value="31 July, 2019"/>
Customer Name & Location	<input type="text"/>	Supplier Name & Location	<input type="text"/>
Action Source*	<input type="text"/>	Action Type*	<input type="text"/>
Action Classification*	<input type="text"/>	Action Priority*	<input type="text"/>
BD Source Reference	<input type="text"/>	Customer/Supplier Source Reference	<input type="text"/>
BD Affected Area	<input type="text"/>	Applicable Repository And Section*	<input type="text"/>
Remediation Plan Due Date*	<input type="text"/>	Remediation Plan Sent On	<input type="text"/>

Request Verbatim *

Request Analysis

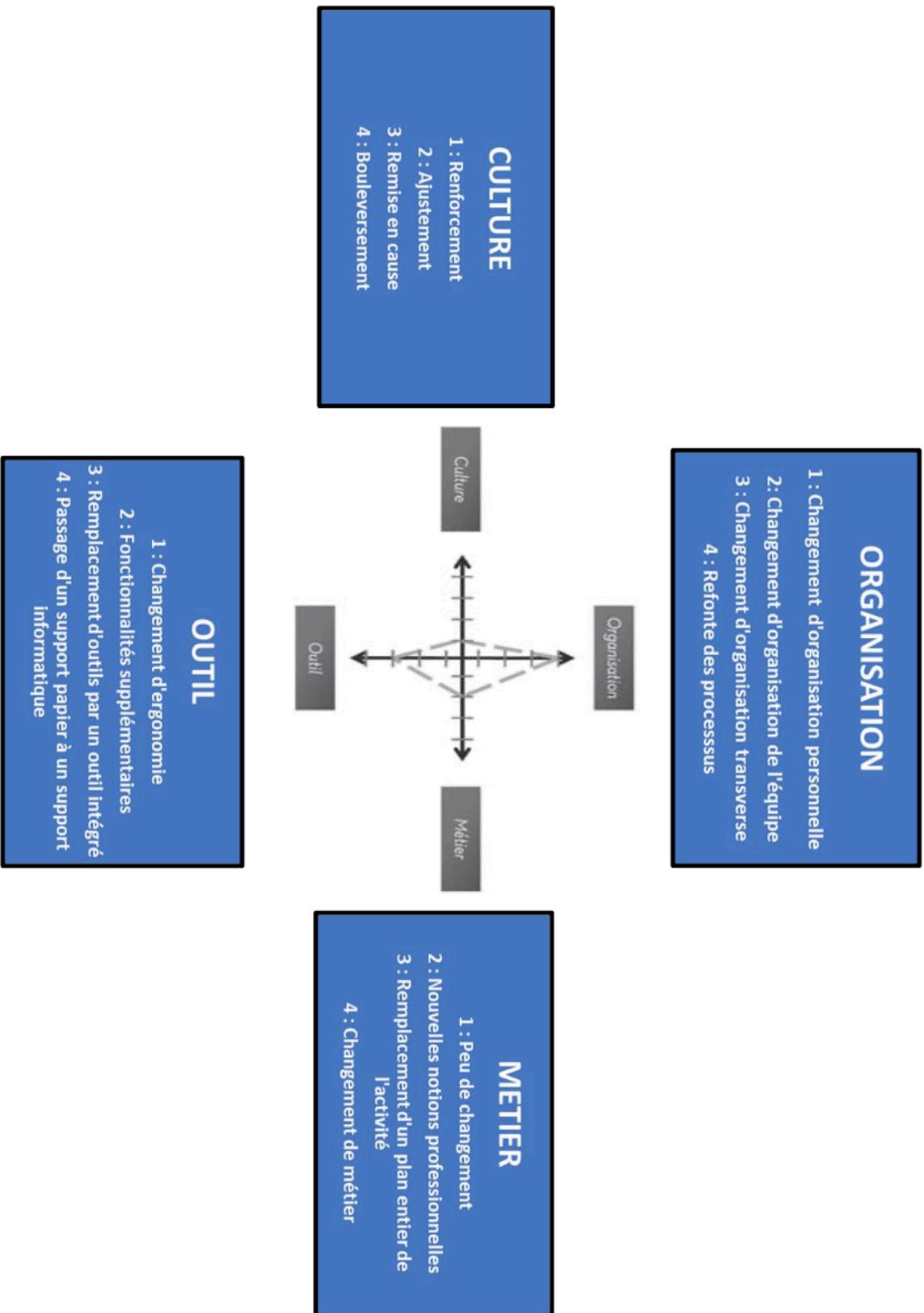
Root Cause 1*	<input type="text"/>
Root Cause 2*	<input type="text"/>
Root Cause Detail	<div style="border: 1px solid gray; height: 40px;"></div>

To Open in URL Link, Select CTRL + Click

CAPA Reference	<input type="text"/>
SAP Non Conformance Reference	<input type="text"/>
CID Reference	<input type="text"/>
Supplier Complaint/Audit Reference	<input type="text"/>
Action Needed*	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

Audit Trail

Version	Name	Role	Action	Date	Link



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.