

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE EL MAHDI SI AHMED

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

***OUTILS D'AMELIORATION CONTINUE DE LA  
QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE***

**Présenté par :**

- BOUZOURINE Ishak
- FEKNOUS Mahieddine
- MOUGAFI Abderrahmane

**Encadré par : Dr DJELOULI. S, Maitre  
assistant en Pharmacologie.**

**Devant le jury :**

- Présidente : Pr BENAIZ. O, Maitre de conférences en Pharmacie galénique.
- Examineur : Dr BOUCHACHIA.H, Pharmacien spécialiste en Chimie analytique.

Année Universitaire :2021/2022



## Remerciements

En tout premier lieu, nous remercions le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

S'il faut beaucoup de motivation, de rigueur et d'enthousiasme pour mener à bien ce mémoire, alors, ce travail de recherche a eu besoin de la contribution de plusieurs personnes, qu'on tient à remercier !

Au Docteur Djellouli S. : Maitre assistant en pharmacologie, pour tous ses précieux conseils, pour son écoute active, sa disponibilité. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Veuillez, cher docteur, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

Au Professeur Benaziz O. : Maitre des conférences en pharmacie galénique et chef de département de pharmacie. Votre présence en tant que présidente de notre jury constitue pour nous un grand honneur. Par votre modestie, vous nous avez montré la signification morale de notre profession.

Au Docteur Bouchachia H. : Pharmacien spécialiste en chimie analytique au niveau de l'ANPP. Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse.

À Madame Boumaazouza H : Responsable assurance qualité, Madame Debbabi Kh et tout le personnel du laboratoire pharmaceutique, sans vous ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour. Nous vous sommes très reconnaissants de nous avoir offert l'opportunité d'effectuer ce travail au sein de votre établissement, et d'avoir mis à notre disposition tous les moyens nécessaires à son bon déroulement. Merci infiniment.

On remercie également Pr. ABDI S., Dr. MAHFOUD M. et toute l'équipe pédagogique (maîtres assistants et personnel) du Laboratoire Central et de la Pharmacie Centrale du CHU Frantz Fanon pour avoir assuré le bon déroulement de notre internat.

À tous nos enseignants depuis la première année, qui nous ont donné le bagage nécessaire pour faire ce mémoire, qui nous ont initiés aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire.

## Dédicace 01

*Je tiens en premier lieu à remercier **Dieu** tout puissant pour la volonté, la santé et le courage qu'il m'a donné pour suivre mes études et de choisir un métier aussi noble.*

**Je dédie ce mémoire à :**

***A mes très chers parents** : aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, de longs mois de distance de votre amour de votre tendresse, de longs jours d'apprentissage. Votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et pour prospérer dans la vie.*

***A ma famille**, pour m'avoir soutenu au cours de ces six années d'études. Merci pour les conseils et l'aide que vous m'avez apportés.*

***A moi-même**, Bravo champion*

***A mes amis** (Mahyo, Sofiane, Henniche, Abderrahmane, Adel, Firass, Ishak , Pharmaboys , Hichem, Belkes, Wemedistes, Fitness team,.....), parce que vous retrouver reste toujours un immense plaisir ! Merci pour cette belle et sincère amitié.*

***A ma promo pharmacie 2016 tous sans exception***

*Merci pour les bons moments que nous avons passés ensemble pendant toutes ces années d'études.*

*Ce mémoire de fin d'étude représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements que tout ce monde m'a prodigué tout au long de ma scolarité.*

*Je vous aime...*

*Ishak*

## Dédicace 02

Je dédie ce projet de fin d' étude à mes chers parents qui m'ont toujours soutenus , encouragés et motivés pour que je fasse des études supérieures . Qui ont fait d'innombrables sacrifices pour que je ne manque de rien .Papa , Maman merci infiniment pour tout je vous serai éternellement reconnaissant .

A mes petits frères Sifeddine , Walid et Yacine à qui je donnerai tout pour qu'ils manquent de rien .Ils ont été toujours là pour moi et à qui et j'espère en faire autant . Je leur souhaite une vie pleine de bonheur et de succès .

A mes deux amis et frères Ishak et Abderrahmene , avec qui j'ai eu le privilège de mettre à bien ce projet . J'ai tellement apprécié chaque moment qu'on a passé et je ne vous remercierai jamais assez . J' espère que la vie nous donnera une autre occasion de s'unir à nouveau ..

A mes amis , Tarik , Zaki, Walid , Oussama , Akram , Hichem , Ramzy et Fares qui ont contribué à me donner beaucoup de force dans ma vie et merci eternellement pour les moments de joie que je n'oublierai jamais.

A toute la pharma family, les hommes de ma promotion qui ont été là quand j'avais personne . Je remercie dieu qui a fait pour que nos chemins se croisent et je vous souhaite une belle et heureuse vie.

A toute ma famille , enseignants et tous ceux qui ont été là à un moment de ma vie .

Mahieddine

### Dédicace 03

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers ...

À ma chère mère, Fatiha,

À mon cher père, Abderrazak,

Qui n'ont jamais cessé, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

À mes chers frères, Mohamed, Yousra, et Akram.

À toute ma famille maternelle et paternelle, votre soutien durant tout mon parcours et vos encouragements resteront gravés en moi.

À tous mes amis et mes camarades de promotion avec qui j'ai passé de formidables années.

À tous mes chers amis que je connais depuis bien avant la fac, Ahmed, Ayoub, Ihab, Adel, Farid, Ouadie.

À Mohamed MAHMOUD, Omar et toute l'équipe officinale, pour l'expérience qui me l'ont attribué, Merci.

À Tous mes enseignants, qui ne m'ont pas inculqué un simple savoir, mais une philosophie de vie.

À tous ceux qui ont contribué de près ou le loin à l'élaboration de ce travail,

Je vous aime

Abderrahmane

## Table de matière

Remerciements .....	
Dédicace 01 .....	
Dédicace 02 .....	
Dédicace 03 .....	
Table de matière .....	
Liste des figures .....	i
Liste des tableaux .....	ii
Listes des abréviations .....	iii
Glossaire.....	v
INTRODUCTION.....	1
Chapitre I : médicament et l'industrie pharmaceutique .....	5
I.1. Médicament.....	5
I.1.1. Définition du médicament.....	5
I.1.2. Catégories des médicaments .....	5
I.1.3 Histoire du médicament .....	6
I.1.3.1. Origines de l'Art médical et l'art pharmaceutique .....	6
I.1.3.2. Apports de la Grèce antique.....	7
I.1.3.3. Apport des Arabes à l'art pharmaceutique.....	9

I.1.3.4. Moyen âge et renaissance époque des antidotaires formulaires / livres de prescriptions .....	9
I.1.3.5. De la renaissance à l'époque moderne.....	9
I.1.3.6. Industrialisation de la pharmacie .....	10
I.2. Industrie pharmaceutique.....	10
I.2.1. Histoire de l'industrie pharmaceutique .....	10
I.2.1.1. Pères fondateurs de l'industrie pharmaceutique américaine .....	11
I.2.1.2. Années 1900 - L'arrivée de l'Aspirine .....	11
I.2.1.3. L'entre-deux-guerres.....	12
I.2.1.4. L'après-guerre .....	12
I.2.1.5. La thalidomide et le développement de la réglementation et du contrôle de la sécurité des médicaments .....	13
I.2.1.6. Pharmacie moderne.....	15
I.3. Instances réglementaires et leurs activités .....	16
I.3.1. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) .....	17
I.3.2. Directives de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).....	19
I.3.3. Directives de la FDA (Food and Drug Administration) .....	20
I.3.4. Directives de l'Union Européenne (UE) .....	21
I.3.5. Lignes directrices de l'ICH.....	22
I.3.6. ISO (International Standards Organisation).....	23
I.3.7. Agence nationale des produits pharmaceutiques .....	24

Chapitre II : La qualité en industrie pharmaceutique .....	27
II.1. Histoire de la qualité.....	27
II.1.1. Quatre phases de l'évolution de la qualité.....	29
II.1.1.1. Contrôle qualité .....	29
II.1.1.2. Assurance qualité.....	29
II.1.1.3. Management de la qualité (l'approche processus) .....	29
II.1.1.4. Chemin vers l'excellence .....	30
II.2. Définition de la qualité .....	30
II.2.1. Selon le point de vue .....	30
II.2.1.1. Client .....	31
II.2.1.2. Entreprise.....	32
II.2.2. Selon les organismes de normalisation.....	33
II.3. Qualité En Industrie Pharmaceutique .....	33
II.3.1. Concepts liés à la Qualité .....	34
II.3.1.1. Politique de qualité .....	34
II.3.1.2. Manuel qualité .....	34
II.3.1.3. Contrôle Qualité .....	35
II.3.2. Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	36
II.3.2.1. Principes de gestion de la qualité .....	36
II.3.2.1.2. Leadership .....	37

II.3.2.2. Éléments de base de la gestion de la qualité.....	39
II.3.2.3. Système de qualité pharmaceutique .....	40
II.3.2.4. Assurance qualité.....	42
II.3.2.5. Pratiques générales récemment appliquées dans l'industrie pharmaceutique .....	44
Chapitre III : Amélioration continue et outils associés .....	50
III.1. Amélioration continue.....	50
III.1.1. Définition de l'amélioration continue .....	50
III.1.2. Principe de l'amélioration continue .....	51
III.1.3. Intérêt d'une démarche d'amélioration continue .....	51
III.1.4. Gestion de l'amélioration continue .....	52
III.1.5. Analyse des risques de la démarche qualité .....	55
III.1.6. Amélioration continue en industrie pharmaceutique .....	57
III.2. Outils impliqués dans l'amélioration continue.....	57
III.2.1. Différence entre Démarche, Méthode, et Outil .....	58
III.2.2. Les démarches de l'amélioration continue les plus connues.....	59
III.2.2.1. PDCA (la roue de Deming).....	59
III.2.2.2. Lean .....	59
III.2.2.3. Six Sigma .....	60
III.2.2.4. Lean Six sigma .....	60
III.2.2.5. Statistical Process Control (SPC).....	61

III.2.2.6. Kaizen.....	61
III.2.3. Outils et méthodes d'amélioration continue.....	61
III.2.3.1 Outils de résolution des problèmes .....	62
III.2.3.2. Outils de sélection et de choix de solution appropriée .....	67
III.2.3.3 Outils d'analyse de performance.....	69
III.2.3.4. Outils d'analyse du fonctionnement.....	71
III.2.3.4.2. Diagramme de spaghetti.....	71
III.2.3.5. Outils de sécurisation et d'optimisation des processus .....	73
III.2.3.6. Outils de définition d'un projet .....	78
III.2.3.7. Outils de mesure de la satisfaction client .....	80
Partie pratique .....	83
.1. Objectifs .....	83
2. Matériels et méthodes.....	83
2.1. Présentation du terrain de stage.....	83
2.2. Choix de la Méthode .....	85
2.3. Procédure de la gestion de déviation du laboratoire pharmaceutique.....	86
2.4. Traitement de la déviation 01 en se basant sur la méthode DMAIC.....	87
2.4.1. Description de l'anomalie .....	87
2.4.2. Initiation de la déviation.....	88

2.4.3. Investigation .....	89
2.5. Traitement de la deuxième déviation selon le cycle PDCA .....	92
2.5.1. Description de l'anomalie .....	92
2.5.2. Investigation .....	92
3. Résultats .....	94
3.1. Déviation 01 .....	94
3.2. Déviation 02 .....	99
4. Discussion .....	103
CONCLUSION .....	107
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE .....	CIX
RÉSUMÉ.....	
ABSTRACT .....	

## Liste de figure

Figure 1: Une page du papyrus d'Ebers .....	7
Figure 2:(a) Ancienne pharmacopée, (b) portrait d'Hippocrate.....	7
Figure 3:Portrait de Galien.....	8
Figure 4:Portrait d'apothicaire .....	10
Figure 5:Premiers pas de l'industrie pharmaceutique .....	11
Figure 6: Valium injectable.....	14
Figure 7 : Schéma définissant la qualité selon le point de vue .....	32
Figure 8:Principes de gestion de la qualité.....	37
Figure 9 : Relation entre système qualité, assurance qualité et contrôle qualité.....	40
Figure 10: Risques de la démarche d'amélioration continue.....	55
Figure 11: Représentation de la roue de Deming PDCA .....	59
Figure 12: diagramme d'Ishikawa.....	63
Figure 13: diagramme de Pareto .....	64
Figure 14: Représentation d'un exemple de carte de contrôle. ....	72
Figure 15: Présentation de l'outil SIPOC.....	79
Figure 16: Représentation du diagramme de KANO .....	81
Figure 17: exemple d'un diagramme d'Ishikawa (cas pratique de la 1 ère déviation). ....	96
Figure 18: représentation de l'arbre des causes de la deuxième déviation. ....	101

## Liste des tableaux

Tableau I: Les quatre phases de l'évolution de la qualité. (22) .....	28
Tableau II: Présentation de la méthode 5S .....	76
Tableau III : Présentation de l'outil QQQQCP .....	89
Tableau IV : Application de l'outil QQQQCP sur la première déviation .....	94
Tableau V: Application de l'outil vote pondéré sur la première déviation .....	98
Tableau VI : Application de l'outil QQQQCP sur la deuxième déviation.....	99

## Listes des abréviations

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

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQ : Assurance qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CQ : Contrôle Qualité

CTD : Common Technical Document

Cp : indice de Capacité du Procédé

Cpk : Indice de capacité minimal

DMAIC : Define, Measure, Analyze, Improve, Control

DILO : Day In the Life Of

DoE : Design of Experiments

GMP : Good Manufacturing Practices

IPR : Indice de Priorité du Risque

ICH : International Council for Harmonisation

ISO : International Standards Organisation

KPI : Key Performance Indicator

PDCA : Plan Do Check Act

QRQC : Quick Response to Quality Control

QbD : Quality by Design

QQOQCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi

SMED : Single Minute Exchange of Die

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

SPC : Statistical Process Control

SIPOC : Suppliers, Inputs, processus, Outputs, Customers

SWOT : strengths, weaknesses, opportunities, and threats

VSM : Value Steam Mapping

## Glossaire

**Action corrective** : action visant à éliminer la cause d'une non-conformité et à éviter qu'elle ne réapparaisse.

**Action préventive** : action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable. Une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence, alors qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition.

**Approche processus** : Toute activité ou ensemble d'activités qui utilise des ressources pour convertir des éléments d'entrée en éléments de sortie peut être considérée comme un processus. Pour qu'un organisme fonctionne de manière efficace, il doit identifier et gérer de nombreux processus corrélés et interactifs. Souvent, l'élément de sortie d'un processus forme directement l'élément d'entrée du processus suivant.

**Audit** : 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.

**Amélioration continue** : activité récurrente menée pour améliorer les performances

**Amélioration de la qualité** : partie du management de la qualité axée sur l'accroissement de la capacité à satisfaire aux exigences pour la qualité.

**Capabilité** : Capacité d'un organisme, d'un système ou d'un processus à réaliser un produit satisfaisant aux exigences relatives à ce produit.

**Common Technical Document « CTD »** : C'est le format de dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament par exemple.

**Déviatio**n : Un écart est tout événement non désiré qui diffère des processus, procédures, instructions, spécifications ou normes établis approuvés. Les déviations peuvent se produire au cours de la fabrication, du conditionnement, de l'échantillonnage et des contrôles des produits pharmaceutiques.

**Management** : activités coordonnées pour orienter et diriger un organisme

**Management de la qualité** : management relatif à la qualité, Le management de la qualité peut inclure l'établissement de politiques qualité et d'objectifs qualité, et de processus permettant d'atteindre ces objectifs qualité.

**Assurance de la qualité** partie du management de la qualité visant à donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité.

**Qualité** : aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet (Produit, service ou processus) à satisfaire des exigences.

**Outil qualité** : Moyen conçu pour réaliser de façon efficace un certain type d'actions. Il s'agit de Technique ou objet utilisés par une méthode.

**Méthode** : est la manière dont une action se déroule, ainsi que les choix qui ont permis la mise en œuvre et la conduite de cette action de cette manière.

**Démarche** : Ensemble de pratiques et de modèles théorisées cohérents, permettant de se positionner et d'agir. Une démarche rend compte d'un processus. Toute démarche s'appuie sur des valeurs, des principes philosophiques. Sa mise en œuvre fait appel à des méthodes.

## INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. À la différence de nombreuses autres industries, l'industrie pharmaceutique est liée à des enjeux qui dépassent sa simple relation au marché, sa mission n'est pas seulement économique, elle est aussi sociale.

Le patient étant le principal client de l'industrie pharmaceutique, Ce dernier n'étant pas suffisamment compétent pour évaluer par lui-même la qualité, l'efficacité et l'innocuité de ce qu'il consomme s'en remet donc aveuglement aux organismes de régulation qui vont approuver ou non la production et la commercialisation des médicaments, et comme ces produits sont destinés à avoir une action sur l'organisme humain, l'industrie pharmaceutique est soumise à une organisation de la qualité extrêmement rigoureuse.

La qualité a pris une importance considérable au cours de l'histoire de l'industrie. Désormais, en industrie pharmaceutique la qualité n'est plus assurée uniquement par des tests, comme c'était le cas autrefois. Les entreprises pharmaceutiques sont de plus en plus désireuses d'adopter de nouvelles mesures pour assurer la qualité et gérer les risques, Face aux défis comme la mondialisation et surtout l'hyper-concurrence, la nécessité d'un débit plus élevé, d'une meilleure qualité et de coûts réduits est devenue une priorité absolue, c'est la raison pour laquelle, nous allons essayer à travers ce travail de montrer que la mise en place d'une démarche d'amélioration continue est un avantage pour se démarquer des concurrents et permet de gérer plus efficacement les actions à déployer. Ainsi l'utilisation d'une panoplie d'outils représente un réel atout qui permet d'allier vitesse, qualité et efficacité du travail.

Ce travail s'articule sur trois chapitres et une partie pratique :

En premier lieu, Nous allons essayer de décrire l'histoire du médicament ainsi que celle de l'industrie pharmaceutique et la réglementation du médicament. Dans un second temps, nous allons définir la notion de qualité, son histoire, son management et les concepts fondamentaux liées à cette dernière. Dans une troisième partie, une présentation sera faite sur l'amélioration

continue en elle-même ainsi que sur les différents outils qui permettent de maintenir et d'améliorer continuellement la qualité.

Pour finir, y sera expliqué comment appliquer des méthodes et des outils d'amélioration continue de la qualité (DMAIC, PDCA, Brainstorming, ...etc.) au sein d'un laboratoire pharmaceutique algérien dans le but de rendre la méthodologie de traitement des déviations plus robuste.

# **Partie théorique**

**Chapitre I :**

**Médicament et Industrie**

**Pharmaceutique**

## Chapitre I : médicament et l'industrie pharmaceutique

### I.1. Médicament

#### I.1.1. Définition du médicament

Le code de la Santé publique algérien (loi 18-11 de 2018 relative à la protection et à la promotion de la santé article 208) définit ainsi le médicament comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques. »

Un médicament contient :

- Un principe actif, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme,
- Des excipients, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

#### I.1.2. Catégories des médicaments

Il existe plusieurs catégories de médicaments, parmi lesquelles figurent notamment :

- Les spécialités pharmaceutiques qui sont les médicaments fabriqués industriellement et exploités par les entreprises pharmaceutiques. Pour pouvoir être délivrées aux patients, elles doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Une même spécialité peut avoir un nom de marque différent selon les pays. La dénomination commune internationale (DCI) permet de désigner de manière unique la substance active qu'il contient.
- Les préparations magistrales, hospitalières ou officinales, qui sont le plus souvent réalisées par une pharmacie pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients (officine de ville pour les préparations magistrales et officinales ou pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé pour les préparations magistrales et hospitalières).

Ces préparations et spécialités pharmaceutiques peuvent se présenter sous différentes formes pharmaceutiques : comprimé, solution buvable, solution injectable...

Elles sont accompagnées d'une notice d'utilisation (optionnelle pour les préparations) et d'un étiquetage spécifique afin de donner les informations nécessaires à leur utilisation dans les conditions les plus adaptées possibles (7).

### **I.1.3 Histoire du médicament**

Le médicament est au carrefour de la médecine, de la pharmacie, du droit, de l'économie, de l'éthique et de la société dans son ensemble : c'est un enjeu de société

#### **I.1.3.1. Origines de l'Art médical et l'art pharmaceutique**

L'art médical et l'art pharmaceutique ont longtemps été confondus. L'objectif de nos ancêtres était avant tout de trouver des remèdes permettant de guérir et de soulager, avec ce dont ils disposaient : plantes, animaux, minéraux. Le document le plus vieux retrouvé est une pharmacopée, inscrite sur une tablette sumérienne en Mésopotamie (2200 av. JC), qui regroupe des préparations à base de 250 espèces d'animaux et végétaux. Le papyrus dit d'Ebers, (1550 av. JC) contient un exemple de préparations à base de foie d'animal pour remédier aux difficultés de vision nocturne (vit. A), ainsi qu'une utilisation de préparation à base de saule pleureur pour les douleurs (acide acétylsalicylique). Cependant, ces remèdes étaient le plus souvent dispensés dans un contexte « magico-mystique » par les prêtres, prophètes, magiciens...



Figure 1: Une page du papyrus d'Ebers (19).

### I.1.3.2. Apports de la Grèce antique

Le premier apport réel est celui d'Hippocrate, né en 460 avant JC, et considéré comme le « père de la médecine ». Hippocrate base son art sur l'observation des symptômes, et regarde les remèdes auxquels les malades attribuent leur guérison. Il établit une pharmacopée basée sur l'expérience, qui est publié après sa mort, et dénommée « Corpus hippocratum ». Cette pharmacopée contient les 250 plantes, dont il faisait usage (belladone, mandragore...) (5) (6).



Figure 2:(a) Ancienne pharmacopée (12), (b) portrait d'Hippocrate (13)

Mithridate le Grand, roi du Pont (Asie Mineure), dont la hantise était de mourir empoisonné, va développer les « recherches » sur les toxines. Il va tester sur lui-même et ses esclaves des préparations à base de plantes vénéneuses et va réussir à s'immuniser contre les poisons si bien que lorsqu'il est capturé par Pompée, il ne réussira pas à s'empoisonner. Le nom du roi Mithridate est ainsi passé à la postérité sous le nom de mithridatisme ou règle de l'accoutumance. Mithridate est en partie à l'origine la préparation de la thériaque, fameux contrepoison qui va traverser les temps. C'est un mélange qui contient une cinquantaine de plantes, mais aussi des animaux (vipères). Sa préparation est très longue (environ un an et demi), car le produit doit fermenter. La composition de la thériaque variait en fonction des lieux et des temps. Celles de Venise et Montpellier étaient très réputées.

Le médecin de Marc-Aurèle, Galien, est considéré comme le père de la pharmacie (pharmacie galénique), et met au point les formes de médicament : pilules, emplâtres, pommade. Il va mettre par écrit un système biologique, qui va subsister jusqu'au XVI<sup>e</sup> siècle (mais que l'on retrouvait déjà dans des textes asiatiques très anciens), fondé sur les « humeurs », le sang, le flegme, la bile, l'atrabile, et distinguant quatre tempéraments possibles : le sanguin, le flegmatique, le cholérique, le mélancolique. A la chute de l'Empire Romain, les traditions médicales sont sauvées par les monastères (jardins de plantes médicinales). Tandis que l'Europe sombre dans l'obscurantisme et dans le chaos pour plusieurs siècles suite aux invasions barbares, la médecine arabe prend alors tout son essor (5) (6).



Figure 3:Portrait de Galien (14)

### **I.1.3.3. Apport des Arabes à l'art pharmaceutique**

L'apport des arabes à la médecine et à l'art pharmaceutique est considérable :

- Les arabes traduisent de nombreuses œuvres (Hippocrate, Galien, ainsi que des textes hindous et persans) ;
- Créations de centres universitaires ;
- Introduction de nombreux remèdes nouveaux ;
- Formes pharmaceutiques nouvelles, par introduction du sucre de canne (sirops) ;
- Introduction de matériel jusqu'alors inconnu : alambic.

Avicenne va inaugurer la médecine en tant que science et son « Canon de la Médecine » va rester l'ouvrage de référence pendant plusieurs siècles. Après l'invention de l'imprimerie, c'est le second livre le plus imprimé après la Bible.

### **I.1.3.4. Moyen âge et renaissance époque des antidotaires formulaires / livres de prescriptions**

L'âge de la renaissance en Europe est caractérisé par l'apparition des antidotaires, des formulaires et des livres de prescription. Le plus connu est « l'Antidotaire de Nicholas » : qui a été considéré à cette époque comme la pharmacopée française du Moyen Age, en effet, puisque une ordonnance de la faculté de médecine de Paris imposait aux apothicaires de posséder un exemplaire dans leur officine.

Paracelse, médecin suisse, est le premier à rechercher un médicament spécifique pour chaque maladie, et commence à élaborer la notion de principe actif. « Tout remède est un poison, aucun n'en est exempt. Tout est question de dosage ».

L'aura de Paracelse dominera les XVI et XVIIe siècles.

### **I.1.3.5. De la renaissance à l'époque moderne**

L'art de guérir était pratiqué le plus souvent par une seule personne. Cette personne devait donc trouver elle-même les remèdes et les administrer. Au VIe siècle, le pape Pelage II interdit aux moines le métier d'apothicaire (du latin apotec, boutique, lieu de dépôt). Les apothicaires ont été tout d'abord une catégorie de marchands de drogues végétales, spécialisés

dans la vente des matières premières pour la confection des médicaments. Un Édît de Charles VII en 1484 leur applique le régime des corporations. Les apothicaires auront pour rôle de veiller à la bonne qualité des drogues, et de protéger les patients en luttant contre les charlatans. La Déclaration royale du 25 avril 1777 sépare les métiers d'apothicaires d'épiciers ; la préparation et la vente des drogues deviennent ainsi la spécialité des apothicaires, auxiliaires des médecins.



**Figure 4:Portrait d'apothicaire (15)**

### **I.1.3.6. Industrialisation de la pharmacie**

Les pharmaciens vont se lancer dans la fabrication industrielle des médicaments, en collaboration avec des chimistes. D'où la proximité entre industrie pharmaceutique et industrie chimique, qui a perduré très longtemps (5) (6).

## **I.2. Industrie pharmaceutique**

### **I.2.1. Histoire de l'industrie pharmaceutique**

L'entreprise allemande Merck est probablement la première à s'être engagée dans cette voie. Pharmacie fondée à Darmstadt en 1668, c'est en 1827 que Heinrich Emanuel Merck a entamé la transition vers une entreprise industrielle et scientifique, en fabriquant et en vendant des alcaloïdes.

De même, si les origines de GlaxoSmithKline remontent à 1715, ce n'est qu'au milieu du XIXe siècle que Beecham s'est lancé dans la production industrielle de médicaments,

produisant des médicaments brevetés à partir de 1842 et la première usine au monde destinée à produire uniquement des médicaments en 1859.

### **I.2.1.1. Pères fondateurs de l'industrie pharmaceutique américaine**

Pendant ce temps, aux États-Unis, Pfizer a été fondée en 1849 par deux immigrants allemands, initialement comme une entreprise de chimie fine. Leur activité s'est rapidement développée pendant la guerre civile américaine, la demande d'analgésiques et d'antiseptiques ayant explosé.



**Figure 5: Premiers pas de l'industrie pharmaceutique (16)**

La Suisse a également développé rapidement une industrie pharmaceutique locale dans la seconde moitié du 19<sup>e</sup> siècle. Auparavant centre du commerce des textiles et des teintures, les fabricants Suisses se sont progressivement rendu compte que leurs teintures avaient des propriétés antiseptiques et autres et ont commencé à les commercialiser comme des produits pharmaceutiques, contrairement à ce qui se faisait dans les pharmacies d'autres entreprises. L'absence totale de lois sur les brevets a valu à la Suisse d'être accusée d'être un "État pirate" par le Reichstag allemand. Sandoz, Ciba-Geigy, Roche et le pôle bâlois de l'industrie pharmaceutique trouvent tous leurs racines dans cet essor (3) (4).

### **I.2.1.2. Années 1900 - L'arrivée de l'Aspirine**

Les entreprises suisses ne sont pas les seules à avoir leurs racines dans le commerce de la teinture. La société Bayer a été fondée en 1863 comme fabricant de teintures à Wuppertal, la ville natale de Friedrich Engels, collaborateur de Karl Marx. Elle s'est ensuite lancée dans les médicaments, commercialisant l'aspirine au début du 20<sup>e</sup> siècle, l'un des produits pharmaceutiques les plus performants à l'époque.

En raison de la nature non réglementée du commerce des médicaments à cette époque, la délimitation entre les industries "pharmaceutique" et "chimique" était beaucoup moins stricte que de nos jours. Ces entreprises se concentraient autant sur l'huile de foie de morue, le dentifrice, l'acide citrique pour les boissons gazeuses et le gel capillaire que sur les médicaments délivrés sur ordonnance, et vendaient également des produits comme l'héroïne sur le marché libre.

Les rivalités et conflits nationaux qui caractérisent cette période ont également eu un impact sur l'industrie en développement.

### **I.2.1.3. L'entre-deux-guerres**

La période entre 1918 et 1939 a été marquée par deux percées qui ont présagé l'arrivée de l'industrie pharmaceutique telle que nous la connaissons aujourd'hui. La première est l'insuline : Frederick Banting et ses collègues parviennent à isoler une insuline capable de traiter le diabète, jusqu'alors une maladie mortelle. Mais ce n'est qu'en collaboration avec les scientifiques d'Eli Lilly qu'ils ont pu purifier suffisamment l'extrait, le produire industriellement et le distribuer comme un médicament efficace.

La seconde est la pénicilline, une découverte dont l'impact est sans doute sans équivalent dans la médecine. Après la découverte initiale par Alexander Fleming des propriétés antibiotiques de la moisissure *penicillium* en 1928, et les expérimentations complémentaires de Howard Florey et Ernst Chain, une collaboration internationale soutenue par le gouvernement et comprenant Merck, Pfizer et Squibb a travaillé à la production de masse du médicament pendant la Seconde Guerre mondiale, sauvant ainsi la vie de milliers de soldats. L'immense échelle et la sophistication de l'effort de développement de la pénicilline ont marqué une nouvelle ère dans la manière dont l'industrie pharmaceutique développait les médicaments. La guerre a également encouragé la recherche dans tous les domaines, des nouveaux analgésiques aux médicaments contre le typhus, avec une grande collaboration entre les entreprises et les gouvernements (3) (4).

### **I.2.1.4. L'après-guerre**

Après la guerre, l'arrivée en Europe de systèmes de santé sociaux tels que le National Health Service (NHS) britannique a créé un système beaucoup plus structuré, tant pour la

prescription des médicaments que pour leur remboursement. En 1957, le NHS a introduit ce qui était essentiellement un système de fixation des prix pour permettre un retour sur investissement raisonnable pour les fabricants de médicaments, renforçant ainsi l'incitation à investir dans de nouveaux médicaments.

L'industrie pharmaceutique américaine était en plein essor, grâce à son appartenance à l'économie la plus importante et la plus dynamique du monde. Sa croissance est également favorisée par un financement généreux du gouvernement, les National Institutes of Health voyant leur financement fédéral passer à près de 100 millions de dollars en 1956. Cet investissement a alimenté le développement des médicaments à venir au cours des décennies suivantes.

Pendant ce temps, alors que l'industrie s'enrichit grâce à son portefeuille croissant de produits, les conflits éthiques potentiels liés au fait de gagner de l'argent en vendant des produits de santé deviennent de plus en plus évidents

George Merck s'est attaqué directement à cette question en 1950, en proclamant que : "Nous essayons de ne jamais oublier que la médecine est pour les gens. Elle n'est pas destinée à faire des profits. Les profits suivent, et si nous nous en sommes souvenus, ils n'ont jamais manqué d'apparaître. Plus nous nous en souvenons, plus ils sont importants."

Ce secteur d'activité tourné vers le public nécessitait toutefois une surveillance accrue, et les réglementations gouvernementales sur les médicaments se sont multipliées des deux côtés de l'Atlantique (3) (4).

#### **I.2.1.5. La thalidomide et le développement de la réglementation et du contrôle de la sécurité des médicaments**

Le scandale de la thalidomide en 1961 a entraîné un renforcement de la réglementation et des tests des médicaments avant leur homologation, avec un nouvel amendement aux règles de la Food and Drug Administration (FDA) américaine exigeant la preuve de l'efficacité et la divulgation précise des effets secondaires des nouveaux médicaments (l'amendement Kefauver-Harris) mis en œuvre en 1962. De même, la déclaration d'Helsinki de 1964 a renforcé les structures éthiques de la recherche clinique, cimentant clairement la différence

entre la production de médicaments scientifiques sur ordonnance et d'autres produits chimiques.

Les méthodes fordiennes ont permis de mettre en place des méthodes plus rationnelles de production de masse, et une meilleure compréhension de la biologie et de la chimie a permis de choisir systématiquement les candidats médicaments plutôt que de les découvrir par hasard. Cet "âge d'or" du développement des médicaments s'est déroulé dans le contexte plus large du boom de l'après-guerre, un contexte général d'amélioration massive du niveau de vie et d'optimisme technologique qui a caractérisé les années 40 jusqu'au début des années 70, ainsi que la compétition scientifique de la guerre froide. L'élévation des barrières à l'entrée de la production de médicaments a entraîné une forte consolidation de l'industrie. De même, les processus d'internationalisation entamés avant la guerre se sont poursuivis - rien qu'en 1951, Pfizer a ouvert des filiales dans neuf nouveaux pays.

La liste des nouveaux médicaments de l'après-guerre est éloquent. La pilule contraceptive, introduite en 1960, a eu un impact sur la société presque aussi massif que celui de la pénicilline, permettant aux femmes de contrôler efficacement leur fertilité et permettant pour la première fois l'égalité sexuelle.

Le Valium (Diazépam) a été mis sur le marché par Roche en 1963, suivi par l'introduction de la classe des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et de l'antipsychotique halopéridol.



**Figure 6: Valium injectable (17)**

Ces médicaments ont marqué le début d'une nouvelle ère de traitement psychiatrique, Ajoutant des traitements à base de pilules aux traitements psychanalytiques qui caractérisaient

jusqu'alors la psychiatrie de cette époque. Les années 1970 ont été marquées par une vague de médicaments contre le cancer, dans le cadre de la "guerre contre le cancer" menée par le gouvernement américain. Un rapport récent de Cancer Research UK a montré que les taux de survie ont doublé depuis le début des années 1970 - en grande partie grâce à l'innovation massive dans les médicaments oncologiques qui s'est produite depuis lors. Les inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) sont arrivés en 1975, améliorant la santé cardiaque, et même des médicaments aussi omniprésents que le paracétamol et l'ibuprofène ont été mis au point en 1956 et 1969 respectivement.

À la fin des années 1970, un changement s'est amorcé dans la façon dont l'industrie pharmaceutique concentre ses énergies. En 1977, le Tagamet, un médicament contre les ulcères, est devenu le tout premier médicament "à succès", rapportant à ses fabricants plus d'un milliard de dollars par an et à ses créateurs le prix Nobel. C'est un nouveau départ, car les entreprises se font concurrence pour mettre au point le prochain médicament à succès, et beaucoup d'entre elles connaissent un grand succès. Eli Lilly a lancé le premier inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), le Prozac, en 1987, révolutionnant une fois de plus la pratique de la santé mentale. La première statine, fabriquée par Merck (MSD), a également été approuvée en 1987 (3) (4).

#### **I.2.1.6. Pharmacie moderne**

La thérapeutique continue de faire des avancées vertigineuses, alimentée par les budgets de la recherche et de développements croissants dans l'industrie pharmaceutique et plus généralement la santé devient un véritable business, avec parfois des effets pervers. Dans les années 1990, après seulement un siècle de chirurgie, les premiers médicaments anticancéreux sont apparus. La thérapie par excision, la biotechnologie interfère avec la synthèse des médicaments, la croissance exponentielle de la recherche et de la découverte va de pair avec la vigilance augmentation : les exigences en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité sont de plus en plus strictes, tout comme les tests cliniques et "services après-vente" sous tutelle de pharmacovigilance en France. Alors que les économies se développent et que les populations explosent, de nouvelles épidémies apparaissent, La découverte du premier cas de SIDA en 1981 a initié l'avancée de la recherche sur le SIDA. Traitement antirétroviral pour stabiliser les patients adhérents leur espérance de vie (3) (4).

### I.3. Instances réglementaires et leurs activités

Ce sont des instances qui imposent des contraintes importantes en matière de développement, d'essais cliniques, de fabrication et de commercialisation, et qui s'assurent de l'application des différentes réglementations. Ces instances telles que l'Agence Européenne des Médicaments ou EMA, la Food and Drug Administration aux États-Unis ou FDA, l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques ou ANPP en Algérie, mettent en place des dispositions législatives et réglementaires contraignantes sur tous les processus de fabrication du médicament, de sa conception par la recherche et le développement, en passant par tous les tests cliniques et jusqu'à la fabrication et la commercialisation de celui-ci.

La réglementation sur le contrôle des médicaments et les activités dédiées aux agences réglementaires, ont connu une avancée au fil du temps malheureusement suite à des événements dramatiques en relation avec des médicaments, tels que les empoisonnements au di-éthylène glycol aux États Unis, ou encore plus connu, la catastrophe du Thalidomide.

Auparavant, quelques lois, essentiellement fiscales, ont poussé les industriels à faire connaître la formule des médicaments qu'ils commercialisaient, mais il n'existait aucun contrôle obligatoire du produit préalablement à sa mise sur le marché. (1)

Aujourd'hui, les principales missions des instances sont (chacune de ces règles répondent à des lois) (1) :

- Accorder une licence pour la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution, la promotion et la publicité des médicaments.
- S'assurer que les Activités et locaux sont conformes aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des bonnes pratiques de distribution (BPD).
- Évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments, et délivrer une autorisation de mise sur le marché.
- Contrôler et surveiller les fabricants, les importateurs, les grossistes et les distributeurs de médicaments.
- Contrôler et la surveiller la qualité des médicaments sur le marché.
- Contrôler la promotion et la publicité des médicaments
- Contrôler la sécurité des médicaments commercialisés, y compris la collecte et l'analyse des rapports sur les effets indésirables (Pharmacovigilance)

- Fournir de l'information indépendante sur les médicaments aux professionnels et aux Patients.

L'intérêt que ces instances donnent à l'implémentation, au respect et à la surveillance de la réglementation (aussi contraignante soit-elle) au sein des laboratoires pharmaceutiques est d'autant plus important du fait que de nos jours il existe encore des catastrophes, scandales ou drames liés au médicament et à leur conception et fabrication.

Aujourd'hui, il existe des normes d'harmonisation et de standardisation des pratiques (telles que celles édictées par l'ICH et l'ISO) afin de faciliter la compréhension et la mise en place des différentes réglementations et des différences qu'il y a entre les États Unis, l'Europe et le Japon. Mais avant d'appliquer ces normes les entreprises se doivent impérativement d'implémenter et de respecter les BPF en vigueur (1).

Les directives les plus importantes qui sont largement appliquées dans l'industrie pharmaceutique sont les suivantes :

### **I.3.1. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)**

Les BPF, sont "l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi" (1).

C'est à la suite du scandale du Thalidomide que ces BPF sont arrivées. Elles ont été créées en 1963 par la FDA aux États-Unis. A partir de 1969, l'OMS recommande fortement l'application des BPF par l'industrie pharmaceutique. En France, ce n'est qu'en 1978 que l'on voit apparaître la notion de BPF, mises en place via une instruction ministérielle, sous forme d'un guide : "Les pratiques de bonnes fabrication".

A ce moment, elles ne sont plus des recommandations de pratiques, mais des obligations de mise en œuvre des pratiques.

Depuis cette période, les BPF n'ont cessé d'évoluer du fait de l'évolution des pratiques, des processus industriels, de l'intégration de nouvelles technologies et de l'amélioration continue.

Les BPF Actuelles, sont organisés en 4 parties (1) :

- 1) Lignes directrices générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain ;
- 2) Lignes directrices générales liées à la fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments ;
- 3) Documents relatifs aux BPF (ICH Q9, ICH Q10 et Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot) dont l'application reste facultative ;
- 4) 19 lignes directrices particulières (pour les médicaments stériles, radiopharmaceutiques, des gaz médicaux...).

Les BPF établissent les exigences nécessaires au niveau du système de qualité pharmaceutique, du personnel, des locaux et du matériel, de la documentation, de la production, du contrôle de la qualité, des activités externalisées, des réclamations et des rappels, et des auto-inspections, qui permettent de maîtriser le processus de fabrication, son organisation, son contrôle et son environnement.

Les BPF ont force de loi et contraignent les fabricants, les entreprises de transformation et les conditionneurs de médicaments, de matériel médical, d'aliments et de sang à prendre des mesures visant à garantir la sûreté, la pureté et l'efficacité de leurs produits, et ce de façon proactive. Les réglementations liées aux bonnes pratiques de fabrication exigent la mise en place d'une approche de la fabrication tournée vers la qualité, afin de permettre aux entreprises de minimiser ou d'éliminer les cas de contamination, les méprises et les erreurs.

Les BPF peuvent être résumées en 10 principes (1) :

- 1) Écrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.
- 2) Suivre scrupuleusement les procédures et les instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
- 3) Renseigner en temps réel et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité. Toute déviation aux procédures ou modes opératoires doit être enregistrée de façon détaillée et examinée. Toute modification ou erreur doit être justifiée, datée et signée.

- 4) Prouver que nos systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
- 5) Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements ;
- 6) Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace ;
- 7) Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail ;
- 8) Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène ;
- 9) Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage...
- 10) Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer la conformité aux BPF et efficacité du système qualité et permettre son amélioration.

La finalité des BPF est d'effectuer la fabrication d'un médicament à partir des matières premières de qualité, par des personnes qualifiées, dans un environnement adéquat, de manière reproductible, pour obtenir un médicament de qualité donc sûr et efficace.

Aujourd'hui tous les laboratoires pharmaceutiques sont obligés de répondre aux BPF pour pouvoir fabriquer un médicament. En plus de toutes les exigences nécessaires à l'application des BPF, depuis 2014, un nouveau concept a fait son apparition, il s'agit de celui de management de la qualité qui fait désormais partie intégrante des BPF. Elles conseillent fortement de mettre en place un système de management de la qualité et une gestion des risques. Pour cela, il faut appliquer des lignes directrices issues de l'International Conference on Harmonization (ICH) (1).

En Algérie, le ministère de l'industrie pharmaceutique a publié un guide vise à fixer les règles de bonnes pratiques de fabrication en application des dispositions de l'article 3 du décret exécutif n° 22-247 du Aouel Dhou El Hidja 1443 correspondant au **30 juin 2022**, relatif aux Bonnes Pratiques de Fabrication en Algérie.

### **I.3.2. Directives de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé)**

L'OMS a publié un manuel sur les BPF en particulier, intitulé : Assurance qualité des produits pharmaceutiques, un recueil de directives et de documents connexes, Volume 2 : Bonnes pratiques de fabrication et inspection (2).

Il se compose de 4 chapitres :

- Chapitre 1 : BPF de l'OMS : grands principes pour les produits pharmaceutiques ;
- Chapitre 2 : Bonnes pratiques de fabrication : matières premières ;
- Chapitre 3 : Bonnes pratiques de fabrication : produits pharmaceutiques spécifiques ;
- Chapitre 4 : Inspection.

Et 7 annexes :

- Annexe 3 : Produits radiopharmaceutiques ;
- Annexe 4 : Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes ;
- Annexe 5 : Modèle de certificat de BPF ;
- Annexe 6 : Produits pharmaceutiques stériles ;
- Annexe 6 : Guide de l'inspection BPF ;
- Annexe 7 : Inspection avant approbation ;
- Annexe 8 : Exigences du système de qualité pour les inspections nationales des BPF.

### **I.3.3. Directives de la FDA (Food and Drug Administration)**

Les fabricants de produits pharmaceutiques viennent tout juste de commencer à comprendre et à appliquer les cGMPs de la FDA pour le 21<sup>e</sup> siècle : A Risk-Based Approach ; cette initiative décrit les étapes immédiates, proches et à plus long terme qui, selon la FDA, prendront deux ans pour être mises en œuvre (2).

Sur le plan technique, la FDA énonce trois concepts qui guideront le processus de réévaluation :

Les avancées de la science de la gestion des risques, les avancées de la science de la gestion de la qualité et les avancées de la science pharmaceutique et la technologie de fabrication (2).

Les directives les plus importantes sont le Code of Federal Regulation 210 & 211.

21CFR Partie 210 :

La réglementation contient les bonnes pratiques de fabrication actuelles minimales pour les méthodes à utiliser et les installations ou les contrôles à utiliser pour la fabrication, le traitement, l'emballage ou la détention d'un médicament afin de garantir que ce médicament ne présente aucun danger pour la santé. Pour garantir que ce médicament répond aux exigences de la loi en matière d'innocuité, et à l'identité et la teneur et répond aux caractéristiques de qualité et de pureté qu'elle prétend posséder.

21CFR Partie 211 :

Les règlements de cette partie contiennent les bonnes pratiques de fabrication actuelles minimales pour la préparation des produits pharmaceutiques destinés à être administrés aux humains ou aux animaux.

La FDA a conclu que les systèmes de qualité modernes, associés aux processus de fabrication et à la connaissance des produits, peuvent traiter de nombreux types de changements dans les installations, l'équipement et les procédés sans qu'il soit nécessaire de soumettre une demande réglementaire (2).

#### **I.3.4. Directives de l'Union Européenne (UE)**

L'essentiel de la législation de l'Union européenne dans le secteur pharmaceutique est rassemblé dans le Volume 1 et le Volume 5 de la publication "La réglementation des médicaments dans l'Union européenne".

- Volume 1 - Législation pharmaceutique de l'UE relative aux médicaments à usage humain ;
- Volume 5 - Législation pharmaceutique de l'UE pour les médicaments à usage vétérinaire ;

La législation de base est soutenue par une série de lignes directrices qui sont également publiées dans les volumes suivants de "La réglementation des médicaments dans l'Union européenne" :

- Volume 2 - Avis aux demandeurs et lignes directrices réglementaires pour les médicaments à l'homme ;
- Volume 3 - Lignes directrices scientifiques pour les médicaments à usage humain ;
- Volume 4 - Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humains et vétérinaires ;
- Volume 6 - Avis aux demandeurs et lignes directrices réglementaires pour les médicaments à usage vétérinaire ;
- Volume 7 - Lignes directrices scientifiques pour les médicaments à usage vétérinaire
- Volume 8 - Limites maximales de résidus ;
- Volume 9 - Lignes directrices pour la pharmacovigilance des médicaments à usage humain et vétérinaire ;
- Volume 10 - Lignes directrices pour les essais cliniques (2).

### **I.3.5. Lignes directrices de l'ICH**

La Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) est un projet spécial qui réunit les autorités de réglementation d'Europe, du Japon et des États-Unis ainsi que des experts de l'industrie pharmaceutique de ces trois régions, pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des produits.

L'Algérie est un membre observateur à l'ICH à travers l'ANPP depuis mai 2022.

Les lignes directrices de l'ICH sont toujours organisées en 4 grands thèmes :

- ICH Q à International Conference on Harmonization Quality : 14 lignes directrices ;
- ICH S à International Conference on Harmonization Security : 12 lignes directrices ;
- ICH E à International Conference on Harmonization Efficacy : 20 lignes directrices ;
- ICH M à International Conference on Harmonization Multidisciplinary : 14 lignes directrices.

Ces lignes directrices ont pour but de faciliter les pratiques et de les harmoniser entre les pays. Par exemple, l'ICH M4 a permis d'harmoniser le dossier à mettre en place pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché (obligatoire pour un médicament) et ainsi faciliter sa revue par les autorités réglementaires dans lequel l'AMM est demandée.

Le CTD est organisé en 5 modules qui regroupent tous les aspects et toutes les preuves que le médicament est de qualité, efficace, et sûr pour être mis sur le marché.

On peut également citer l'ICH Q9 "quality risk management", que les BPF conseillent fortement d'appliquer afin de minimiser les risques qualité durant tout le processus de fabrication grâce aux outils de gestion de risques qui y sont expliqués.

Les BPF recommandent également l'ICH Q10 "pharmaceutical quality system" qui décrit un modèle à appliquer pour obtenir un système de management de la qualité efficace, qui augmente l'assurance d'obtenir un médicament de qualité.

Bien qu'il soit fortement conseillé d'appliquer les lignes directrices de l'ICH, elles ne sont en aucun cas obligatoires, ce sont seulement des éléments d'aide, des guides, et rien ne prouve qu'elles sont appliquées au sein d'un établissement pharmaceutique.

Contrairement aux lignes directrices décrites dans les normes de l'International Standardization Organization, qui elles amènent à l'obtention d'un certificat. (2)

### **I.3.6. ISO (International Standards Organisation)**

L'ISO est un organisme international impliqué dans l'élaboration de normes dans diverses industries, y compris les produits pharmaceutiques (10). Les normes sont une approche permettant de garantir la conformité des produits tout en harmonisant les réglementations, Les normes ISO sont donc très importantes pour l'industrie pharmaceutique (9). La norme actuelle pour le système de gestion de la qualité (SMQ) est ISO 9001 :2015, et auparavant c'était ISO 9001 :2005 (10).

La certification ISO pour l'industrie pharmaceutique présente de nombreux avantages, l'objectif majeur de la certification ISO est de parvenir à un succès commercial maximal (9).

L'ISO n'est pas impliquée dans le processus d'inspection et de certification. Au lieu de cela, des entrepreneurs indépendants inspectent les organisations pour s'assurer qu'elles se conforment aux normes ISO.

La série de normes ISO9000 comprend bon nombre des normes ISO les plus connues et est conçue pour traiter tous les aspects de la gestion de la qualité (10).

En Algérie, l'IANOR (Institut Algérien de Normalisation) est l'organisme national de normalisation, il représente un membre des organismes normatifs internationaux, il a été créé en 1998 et a pour tâches et missions, entre autres :

- L'élaboration des normes nationales en coordination avec les autres secteurs ;
- L'identification des besoins normatifs nationaux ;
- La mise en œuvre du plan national de normalisation ; (101) (102).

Cependant, l'Organisme Algérien d'Accréditation – ALGERAC est le seul organisme national reconnu par ses pairs en charge de délivrer après évaluation et sur la base de normes internationales, des accréditations au profit des organismes d'évaluation de la conformité attestant de leurs compétences techniques et organisationnelles à réaliser des prestations de services d'essais, d'analyses, d'étalonnage, d'inspection ou de certification (103).

### **I.3.7. Agence nationale des produits pharmaceutiques**

L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) est chargée d'évaluer l'efficacité, la qualité et la sécurité d'emploi des produits de santé, elle est subordonnée au ministère de l'industrie pharmaceutique. Sa compétence s'applique aux médicaments, aux matières premières, et aux dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine.

L'ANPP est dotée de responsabilités notamment dans le domaine de la recherche, des études de suivi des patients et du recueil des données d'efficacité et de tolérance. Ses missions sont également élargies en matière de contrôle de la publicité, d'information des patients et des professionnels, mais aussi de sanctions à l'égard des fabricants de produits pharmaceutiques en cas de manquement à leurs obligations. Agence d'évaluation et d'expertise, l'ANPP est également une agence de décision dans le domaine de la régulation sanitaire des produits de santé.

A cet effet, elle est chargée d'élaborer une réglementation qui embrasse l'ensemble des spécialités liés à ses d'activités. Elle dispose de moyens renforcés pour assurer la surveillance et l'évaluation des produits de santé, de capacité d'inciter au développement d'une recherche indépendante orientée sur la sécurité des produits, de mener des études de suivi, de recueillir des données d'efficacité et de tolérance, de faire réaliser des essais

cliniques. De même l'ANPP devra être informée de toute restriction ou interdiction imposée par les autorités sanitaires étrangères.

L'agence a pour principales missions :

- L'enregistrement des produits pharmaceutiques et de l'octroi de la décision d'enregistrement et de son renouvellement et, le cas échéant, de sa suspension, de son retrait, de sa cession et de son transfert, après avis de la commission d'enregistrement des produits pharmaceutiques ;
- L'homologation des dispositifs médicaux et de l'octroi de la décision d'homologation et de son renouvellement et, le cas échéant, de sa suspension, de son retrait, de sa cession et de son transfert, après avis de la commission d'homologation des dispositifs médicaux ;
- Le contrôle de la qualité et de l'expertise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux et de la tenue des substances étalons et des produits de référence à l'échelle nationale ;
- Contribuer à l'élaboration des stratégies de développement du secteur pharmaceutique ;
- Saisir les autorités compétentes afin de prendre les mesures nécessaires visant à préserver la santé publique lorsqu'un produit pharmaceutique ou un dispositif médical présente ou est soupçonné de présenter un danger pour la santé humaine ;
- Emettre un avis sur les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de médicaments non enregistrés ;
- Contribuer à la définition des règles de bonnes pratiques de fabrication, de stockage, de distribution et de dispensation des produits pharmaceutiques ;
- Effectuer des missions d'audits et d'inspections sur sites réalisées par des inspecteurs relevant de l'agence et portant, notamment sur le contrôle de l'application des règles de bonnes pratiques pharmaceutiques et les normes des dispositifs médicaux, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur ;
- Procéder à l'évaluation scientifique des bénéfices, des risques et de la valeur thérapeutique des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux ainsi qu'à leur évaluation médico-économique ;
- De contribuer à l'établissement des nomenclatures des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux et à leur actualisation ;
- De contribuer à l'élaboration de la liste des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux essentiels ;
- De contribuer à l'élaboration du formulaire national des médicaments et de la pharmacopée ;

- De délivrer l'attestation des prix des médicaments à l'enregistrement, une fois fixés par le comité économique intersectoriel des médicaments ;
- De participer à l'élaboration de la liste des médicaments remboursables par les organismes de sécurité sociale ;
- De délivrer les autorisations préalables de promotion et de publicité des produits pharmaceutiques enregistrés en direction des professionnels de la santé ;
- D'émettre un avis sur les demandes de réalisation des études cliniques et des études de bioéquivalence ;
- D'émettre un avis sur les normes, les règles de bonnes pratiques, les procédures et les méthodes applicables aux études cliniques portant sur les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux ;
- D'entreprendre toute étude, recherche, action de formation ou d'information dans les domaines de sa compétence et de contribuer à la promotion de la recherche scientifique dans le domaine des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux et de constituer les bases de données y afférentes ;
- D'organiser des séminaires, des colloques, des journées d'études et autres manifestations en relation avec ses missions ;
- De participer à l'élaboration des projets de textes législatifs et réglementaires régissant les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux ;
- De mettre en œuvre les actions de coopération internationale, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur ;
- D'établir un rapport annuel sur ses activités qu'elle adresse au ministre chargé de l'industrie pharmaceutique » (11)

## **Chapitre II**

# **La qualité en industrie pharmaceutique**

## Chapitre II : La qualité en industrie pharmaceutique

Pour trouver l'origine du mot qualité, il faut remonter un siècle avant J-C où Cicéron (homme d'État romain et auteur latin) utilise la notion de *qualitas* pour définir « la manière d'être, fait de ce qu'on est » pour, en quelque sorte, opposer l'être et l'avoir (1) [Rey, Tomi, Hordé, Tanet, 2010]. *Qualitas* est un mot formé à partir du grec « *qualis* » signifiant "tel", "quel", "tel quel". La première définition qui est donnée à la qualité est le reflet d'une manière d'être.

### II.1. Histoire de la qualité

La qualité a subi de nombreux changements et est maintenant un modèle gestion d'entreprise basique et efficace. L'apparition des premières notions de qualité date de plusieurs siècles. La notion de qualité apparaît très tôt dans l'histoire de l'homme. Ainsi, il y a déjà plus de 4000 ans, à l'époque de l'ancienne Babylone, on retrouve une tablette gravée faisant état de la non-satisfaction d'un client suite à l'achat de cuivre. Il menace de n'acheter aucun cuivre si celui-ci n'est pas de qualité (20).

C'était l'ère de l'artisanat au cours de laquelle la qualité des produits reposait sur le savoir-faire de l'artisan, sa conscience professionnelle et son amour pour le travail bien fait. Ces différents aspects conduisaient à un temps de fabrication long, ce qui n'était, en soi, pas un problème puisque les clients de l'époque étaient peu nombreux, connus de l'artisan et fidèles (21).

L'histoire moderne de la qualité est un voyage qui a commencé dans les années 1950-1960 aux États-Unis, au Japon et en Europe. Il s'est accéléré dans les années 1970-1980 pour trouver une vitesse de croisière dans les années 1990 et ainsi visiter de nouveaux continents au début des années 2000, à l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle.

Au cours de ce voyage, il y a eu de nombreux passagers, certains de marques : Juran, Deming, Crosby, Ishikawa et bien d'autres. Tout au long de ce voyage, des outils et méthodes de pilotage, des concepts ont été nécessaires pour avancer sur la route : l'assurance de la qualité, le management de la qualité, l'approche processus, la qualité dite totale, des normes, etc.

Depuis les années 1980, les organismes ont connu de belles avancées et des transformations profondes de leur culture. Toutefois, la conjonction de la force de l'habitude et du court terme, les amène trop souvent à privilégier la forme aux dépens du fond, par exemple dans l'obtention d'une certification aux dépens de la finalité et l'esprit de la qualité, de la maîtrise des outils et méthodes au service de la performance et de la satisfaction des parties intéressées.

Le champ de la qualité n'est pas statique. Il a constamment bougé dans le temps en fonction du contexte économique et des évolutions du marché, des produits et services, des collaborateurs en passant par les processus, le client et la recherche de la performance. Toutefois, selon les périodes, ce champ est plus ou moins large en fonction de la maturité des organismes et de leur marché. Cela dépend également de la place réservée à la qualité.

Le tableau (I) de synthèse, proposé par Sylvie Rolland, illustre bien les quatre phases significatives : les quatre temps de la valse !

**Tableau I: Les quatre phases de l'évolution de la qualité. (22)**

	<b>Années 1960</b>	<b>Années 1980</b>	<b>Années 1990</b>	<b>Années 2000</b>
Orientation générale.	Contrôle qualité.	Management participatif.	Assurance de la qualité.	Management de la qualité.
Mots-clés.	Produit. Contrôle.	Implication. Amélioration.	Formalisation. Preuve. Traçabilité.	Processus. Client. Mesure.
Position de la fonction qualité.	« Super » contrôleur.	Animateur, fédérateur.	Sachant, expert de l'assurance qualité.	Gestionnaire, pilote.
Périmètre d'intervention.	Fonctions clés de la chaîne de valeur liée à la production.	Tous services.	Services pris en compte.	Extension du périmètre avec l'intégration des domaines de management : sécurité, environnement.

## **II.1.1. Quatre phases de l'évolution de la qualité**

### **II.1.1.1. Contrôle qualité**

Depuis les années 1960, la qualité est essentiellement orientée sur la conformité du produit et liée à une activité métier associée à la production, qui est plus industrielle. Les années 1980 voient la naissance des normes AFNOR NF EN de la famille ISO 9001 (1987) dans ces composantes 9001/9002 et 9003 (selon le champ couvert), afin d'organiser et de structurer des relations, dites modernes, entre les fournisseurs et leurs clients. C'est également, en parallèle, le temps du management participatif avec la création des cercles « Qualité » qui envahit les organismes. La qualité dépasse strictement le produit et devient un outil de management.

### **II.1.1.2. Assurance qualité**

Dans les années 1990, la qualité prend une nouvelle orientation et se propage, alors, une nouvelle approche : l'assurance de la qualité. Le développement ne repose plus sur une approche ascendante comme dans le management participatif (recueil d'idées d'amélioration), mais elle est basée sur le respect de règles définies et la conformité à des exigences d'une norme et/ou d'un référentiel. C'est aussi le tout début de l'ouverture au monde du service (22).

### **II.1.1.3. Management de la qualité (l'approche processus)**

Dans les années 2000, la qualité sort progressivement de son « ère de l'assurance de la qualité » pour entrer dans le management de la qualité ; une nuance de vocabulaire loin d'être négligeable, car elle témoigne d'un profond changement avec les versions 2000 et 2008 de la norme AFNOR NF EN ISO 9001. Le périmètre s'élargit à l'approche processus avec un renforcement de la place du client.

Ce changement autorise une extension du domaine d'application à d'autres fonctions des organismes (marketing, recherche et développement, élargissement, etc.). La fonction qualité voit sa sphère d'influence prendre en compte de nouvelles fonctions « support » ou périphériques. Le rôle de chef d'orchestre et d'animation est ainsi davantage renforcé et valorisé.

#### **II.1.1.4. Chemin vers l'excellence**

Les années 2010 voient le monde économique changer et la nécessité pour les organismes de faire preuve d'une très grande agilité pour faire face, notamment dans leurs pratiques managériales. De fait, la démarche qualité et/ou la démarche de progrès se doivent de s'ouvrir encore plus dans une approche plus globale de prise en considération du contexte dans lequel évoluent les organismes, de prise en compte des besoins et attentes des parties intéressées.

Dans la version 2015 où la forme et le fond changent avec l'intégration de nouvelles exigences relatives à la gestion des risques et des opportunités. Prenant en compte certains éléments issus de l'ISO 9004, cette nouvelle version ouvre une porte sur la recherche de la performance. C'est une marche de plus vers l'appréhension des modèles d'excellence (22).

### **II.2. Définition de la qualité**

La qualité étant une activité, une manière d'être qui touche tous les domaines et tous les êtres humains, il n'est pas possible d'en donner une et une seule définition. La qualité est un terme beaucoup plus compliqué qu'il n'y paraît. Pour exemple, le dictionnaire Larousse donne huit définitions de celle-ci (23) :

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

#### **II.2.1. Selon le point de vue**

Pour pouvoir comprendre et définir le concept la qualité d'un produit, il faut s'attarder sur les différents acteurs qui y participent. A travers leur point de vue et leurs attentes, il sera possible de mettre en avant une définition de la qualité, et permettra de donner un sens à ce qu'est la qualité en industrie pharmaceutique.

### II.2.1.1. Client

Il est possible de distinguer deux types de client, le client externe et le client interne. Le client externe est le client à qui est destiné le produit final fabriqué par l'entreprise. Il est la base du processus de fabrication, car c'est lui qui va générer et dicter les étapes en amont afin de pouvoir être satisfait de la qualité finale. L'utilisateur définit la qualité d'un produit sur la base de sa satisfaction, conditionnée par :

- Les caractéristiques du produit et sa capacité à remplir sa fonction
- La fiabilité du produit ou du service
- La durabilité du produit ou du service
- La performance
- L'écoute donnée à ses attentes
- Le coût
- L'esthétisme
- Le respect des normes...

Outre ces éléments mesurables et quantifiables, il est également possible pour le client de se baser sur des éléments plus subjectifs et comportementaux tels que : la psychologie, l'affection, la socio-démographie... La qualité pour un client est donc la somme de ces différentes composantes amenant à sa satisfaction.

Avant de satisfaire la clientèle externe (utilisateur), il faut s'assurer de la satisfaction d'un autre type de client, le client interne. Ce client intervient directement dans l'élaboration, la fabrication du produit ou du service et est donc intégré à l'entreprise. L'attente de ce client est la même que celle du client externe : la satisfaction du produit qu'on lui fournit.

En plus des composantes requises par le client externe, en interne il faut une synergie parfaite entre les services, les collègues et la direction. La communication, des outils appropriés, des contrôles, des objectifs et des résultats sont des composantes supplémentaires que requiert la satisfaction du client interne. Si le client interne est satisfait, la qualité du service ou du produit est assurée. Le client, qu'il soit externe ou interne, définit la qualité à l'aide de ses attentes et souhaits et la juge via le résultat obtenu, perçu au final.

Un produit ou un service de qualité pour un client, est proportionnel à son niveau de satisfaction. « La satisfaction est un jugement de valeur, une opinion, un avis qui résulte de la confrontation entre le service perçu et le service attendu. » (24) [Tremblay, 2016].

### II.2.1.2. Entreprise

Pour l'entreprise, la qualité est basée sur une politique et des objectifs qui permettent de maintenir et d'améliorer (25) :

- Sa compétitivité ;
- L'organisation et la mobilisation du personnel ;
- L'efficacité de ses processus ;
- La qualité de ses produits ;
- Son adaptation à son environnement et aux évolutions réglementaires et commerciales.

Un produit ou un service de qualité pour une entreprise est reflété par sa performance à maintenir et améliorer sa réponse aux attentes du client (figure 8).

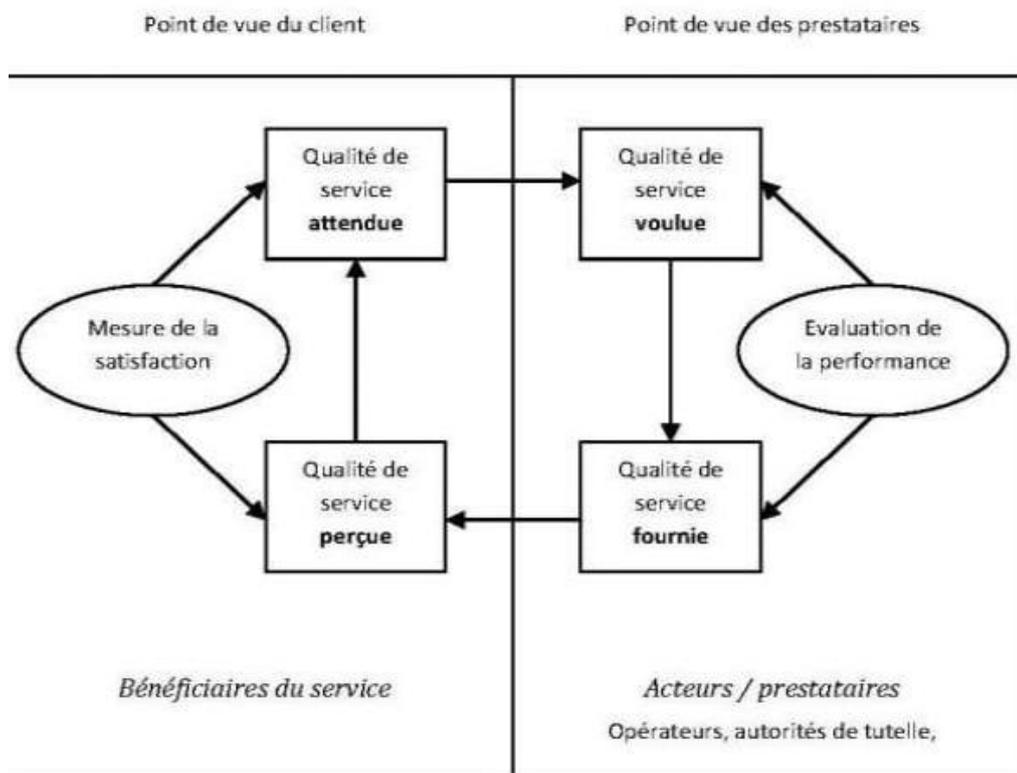


Figure 7 : Schéma définissant la qualité selon le point de vue (26)

### II.2.2. Selon les organismes de normalisation

L'International Standardization Organization ou Organisation Internationale pour la Normalisation (ISO), met en place des normes internationales pertinentes pour les entreprises, élaborées par des professionnels. La qualité fait partie des domaines traités. Au début, l'ISO introduit la qualité dans l'ISO 8402 et la décrit comme étant : "l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites" (27) [ISO, 1994].

En 2000, L'ISO 8402 est supprimée pour être intégrée à la série des normes ISO 9000. Désormais, la qualité est décrite par l'ISO 9000 comme étant "Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences" (28) [ISO, 2015]. Dans la série des normes ISO 9000, on se concentre plus sur le fond que sur la forme, en détaillant des sujets comme :

- L'orientation client ;
- L'approche système ;
- L'amélioration continue...

### II.3. Qualité En Industrie Pharmaceutique

La qualité est une composante fondamentale du médicament et est intrinsèquement liée au médicament à toutes les étapes de son cycle de vie. La qualité d'un médicament s'entend d'abord de sa sécurité, puis de son efficacité.

Pour atteindre l'objectif de qualité dans une industrie pharmaceutique, il faut un système de gestion de la qualité détaillé qui intègre les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et le contrôle de la qualité. Ce système doit être entièrement documenté et son efficacité contrôlée, car la fabrication de produits pharmaceutiques est l'une des industries les plus contrôlées en termes de qualité (29).

### **II.3.1. Concepts liés à la Qualité**

#### **II.3.1.1. Politique de qualité**

Une politique de qualité pharmaceutique est une déclaration ou un principe d'action qui décrit l'engagement d'une organisation envers des opérations et des produits de qualité. Il s'agit d'une brève politique fondée sur les objectifs, la mission et les responsabilités réglementaires de l'entreprise pharmaceutique, qui décrit l'engagement envers l'amélioration continue de la qualité (30).

#### **II.3.1.2. Manuel qualité**

Un manuel qualité est un document qui a été exigé pour la première fois par la norme ISO 9001 version 2015 relative aux systèmes de gestion de la qualité. Un manuel qualité est un document de haut niveau qui décrit le système de management de la qualité (SMQ) d'une organisation. Il peut être utilisé à la fois en interne (pour les employés) et en externe (pour les clients et les auditeurs). Il est courant qu'un bon auditeur demande à consulter le manuel qualité avant un audit afin de se faire une idée du SMQ de l'organisation. En examinant le contenu d'un manuel qualité, l'auditeur pourra commencer à se faire une idée de l'organisation avant l'audit.

Le manuel de qualité devrait contenir :

- La politique de qualité (qui fournit une orientation et une vision pour une organisation),
- Le champ d'application du SMQ (quelles parties de l'organisation le SMQ couvre-t-il),
- Les processus du système de qualité pharmaceutique (quelles sont les activités clés qui se produisent au sein de l'organisation – telles que les achats, l'entrée des marchandises, la fabrication, les essais, etc.)
- Ainsi que les responsabilités de gestion (qui sont les cadres supérieurs et quelle est leur implication dans le SMQ).

Un manuel de qualité est un document très utile qui non seulement donne des conseils et des directives au personnel d'une organisation, mais donne à un client potentiel, un inspecteur

ou un auditeur une appréciation d'une organisation de l'extérieur. S'il est bien conçu, il peut être utilisé comme un outil pour vendre une organisation, pour montrer à quel point elle a une éthique de qualité positive et peut montrer à quel point une organisation est bonne et à quel point elle prend au sérieux son système de gestion de la qualité (31).

### **II.3.1.3. Contrôle Qualité**

Les tests de laboratoires font partie intégrante des bonnes pratiques de fabrication (BPF), et les exigences qui s'y rapportent sont décrites dans les réglementations BPF. Les contrôles de qualité pour valider des médicaments incluent la vérification de l'identité, de la pureté et de la teneur et se font suivant les directives que le fabricant a transmises lors de l'enregistrement.

Les contrôles sont des procédures (protocoles techniques standardisés et enregistrés) définies pour l'acceptation ou le refus des produits. Ils permettent de vérifier que des caractéristiques sont conformes à des spécifications préétablis. Les contrôles se font :

- En amont de la production : Les matières premières,
- En cours de fabrication : Étapes intermédiaires,
- En fin de fabrication Sur produit fini.
- Ils doivent être établis par une personne qualifiée pour rédiger le certificat de conformité du produit (32).

#### **II.3.1.3.1. Contrôles Physico-Chimiques**

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques (Pharmacopée européenne, 2013). Le contrôle Physico-chimique consiste à :

- Déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...);
- Identifier et doser le ou les principes actifs ;
- Déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification ;

- Déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, sécabilité, pH, osmolalité, taille des particules...) (33)

#### **II.3.1.3.2. Contrôles Microbiologiques**

Les tests microbiologiques se font sur les matières premières, les lots destinés à la stabilité (produit fini) ainsi que le contrôle de l'eau purifiée/potable utilisée dans le nettoyage du matériel de production. Ils portent sur le dénombrement des bactéries mésophiles, les moisissures, les levures et de certaines bactéries spécifiques aérobies (34).

#### **II.3.1.3.3. Contrôle de Stabilité**

Selon la Conférence Internationale de l'Harmonisation (ICH) la stabilité est définie comme suit : « C'est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux (température, humidité relative et la lumière), d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement » (35).

Un médicament est considéré comme stable lorsque ses propriétés essentielles ne changent pas, ou changent dans des proportions tolérables jusqu'à sa date de péremption.

Pour cela la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié et continu permettant la détection de tout problème (par exemple tout changement du taux des impuretés du profil de dissolution) relative à la formulation du produit dans son conditionnement final (36).

### **II.3.2. Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique**

#### **II.3.2.1. Principes de gestion de la qualité**

Dans l'industrie pharmaceutique au sens large, la gestion de la qualité est généralement définie comme l'aspect de la fonction de gestion qui détermine et met en œuvre la "politique

de qualité", c'est-à-dire l'intention et l'orientation générales d'une organisation en ce qui concerne la qualité, comme formellement exprimée et autorisée par la direction générale (37).



**Figure 8:Principes de gestion de la qualité (38)**

Les principes de gestion de la qualité sont composés de 7 sujets de base qui découlent des lignes directrices de la norme ISO 9001. Chacun d'entre eux est la pierre angulaire d'un système de gestion de la qualité (38).

#### **II.3.2.1.1. Orientation client**

Le premier principe se concentre sur le client.

Le processus doit être suffisamment optimisé pour répondre aux exigences des clients existants en offrant un bon rapport qualité-prix. Cela fidélise le client et augmente les revenus de l'entreprise en attirant de nouveaux clients. L'entreprise doit rester à jour sur les besoins, les attentes et les plaintes des clients.

#### **II.3.2.1.2. Leadership**

Le principe de leadership aide à définir l'orientation de l'organisation vers le succès et aide d'autres personnes à atteindre ces objectifs. Il est responsable de fixer des objectifs de qualité pour atteindre une qualité de produit élevée.

Il est également responsable de l'harmonisation entre tous les départements et le personnel par le biais d'une communication ouverte et accessible. Il offre des possibilités de formation en fonction des dernières exigences en matière de développement et de réglementation.

Le rôle de la direction dans l'établissement d'un système de gestion de la qualité pharmaceutique est résumé ci-dessous.

- ✓ Engagement : Le principe de leadership est responsable de l'établissement du SMQ et définit les rôles et les responsabilités des individus dans la mise en œuvre d'un SMQ.
- ✓ Politique de qualité et planification de la qualité : La direction est responsable de l'établissement et de l'examen de la politique de qualité conformément à l'orientation et aux objectifs de l'entreprise.
- ✓ Gestion des ressources : La direction fournit des ressources adéquates pour mettre en œuvre la qualité et s'assure que les ressources ne sont pas utilisées à mauvais escient ou gaspillées.
- ✓ Communication : La direction assure une communication efficace entre tous les départements et fonctions.
- ✓ Révision : La direction devrait examiner et évaluer la performance du processus et la qualité du produit.

#### **II.3.2.1.3. Engagement des personnes**

L'engagement des gens est nécessaire à tous les niveaux en les reconnaissant et en les respectant. Les gens peuvent être engagés dans la discussion avec le partage des connaissances à tous les niveaux de la hiérarchie des employés.

L'un des moyens efficaces de juger de l'engagement des gens est de mener des enquêtes indiquant les niveaux de satisfaction des gens et leur engagement envers le processus global et la qualité du produit.

#### **II.3.2.1.4. Approche par processus**

Ce principe de gestion de la qualité exige que les objectifs de qualité d'une organisation soient mis en œuvre à une étape individuelle plutôt qu'en tant que résultat réel.

Cela commence par définir des étapes interdépendantes qui ont un impact sur les performances des uns et des autres. Le système est analysé pour détecter les risques éventuels affectant le système sur une base individuelle et dans son ensemble.

#### **II.3.2.1.5. Amélioration**

L'amélioration doit se concentrer sur tous les niveaux de l'organisation, et les gens doivent être au courant des nouvelles tendances dans l'industrie pharmaceutique, principalement dans des domaines tels que les affaires réglementaires et le développement de produits.

#### **II.3.2.1.6. Prise de décision fondée sur des données probantes**

Ce principe repose sur l'approche objective et réaliste dans la prise de décisions à travers divers processus. Les processus du monde réel sont pleins d'incertitudes avec des vulnérabilités, créant de la confusion pour les décideurs.

Avant de prendre une décision, il est important de s'assurer que tous les points de données sont exacts en évaluant ces points de données. Les personnes qui effectuent l'analyse des données doivent être expertes dans l'utilisation de diverses techniques et peuvent identifier les données pertinentes à partir d'informations non pertinentes.

#### **II.3.2.1.7. Gestion des relations**

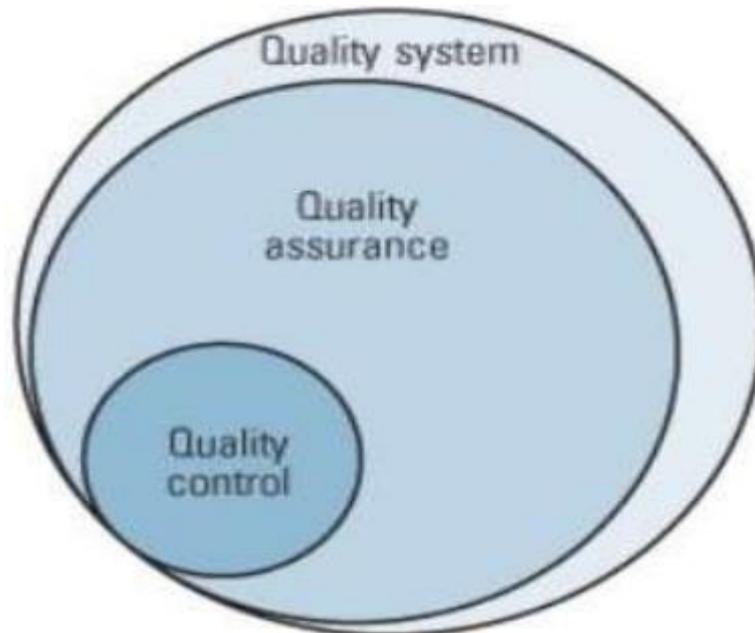
Le succès de l'organisation dépend directement de sa relation avec toutes ses parties intéressées, telles que les fournisseurs. Une bonne relation crée des objectifs communs, augmente les opportunités l'un pour l'autre et facilite une relation saine.

Chaque partie a un niveau d'impact différent, il est donc important de hiérarchiser le niveau de la relation. Il est important de commencer par se concentrer sur des objectifs à court et à long terme. Collaborer avec les parties importantes en partageant des informations, des ressources et de l'expertise. Donner des commentaires et proposer des moyens d'amélioration (39).

#### **II.3.2.2. Éléments de base de la gestion de la qualité**

Les éléments de base de la gestion de la qualité sont :

- Une infrastructure appropriée ou "système de qualité", englobant la structure organisationnelle, les procédures, les processus et les ressources ;
- Actions systématiques nécessaires pour assurer une confiance suffisante pour qu'un produit (ou un service) répondra à des exigences de qualité données. L'ensemble de ces actions est appelé "assurance qualité" (40).



**Figure 9 : Relation entre système qualité, assurance qualité et contrôle qualité (41)**

### II.3.2.3. Système de qualité pharmaceutique

La gestion de la qualité est un concept très large qui couvre toutes les activités qui influencent individuellement ou collectivement la qualité d'un produit. C'est l'ensemble des dispositions organisées pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité inclut donc les bonnes pratiques de fabrication.

Les BPF s'appliquent à toutes les étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, en passant par le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le Système de Qualité Pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique du cycle de vie, tel que décrit dans

l'ICH Q10, qui, bien que facultatif, il devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication.

La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors de l'élaboration d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou de la modification un système existant.

Un système de qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicaments doit garantir que :

- ✓ La réalisation du produit est assurée par la conception, la planification, la mise en œuvre, l'entretien et l'amélioration continue d'un système qui permet la livraison constante des produits présentant des caractéristiques de qualité appropriées ;
- ✓ La connaissance des produits et des processus est gérée à toutes les étapes du cycle de vie.
- ✓ Les médicaments sont conçus et développés d'une manière qui tient compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- ✓ Les opérations de production et de contrôle sont clairement spécifiées et adoptées aux Bonnes pratiques de fabrication ;
- ✓ Les responsabilités de gestion sont clairement spécifiées ;
- ✓ Des dispositions sont prises pour la fabrication, la fourniture et l'utilisation des matériaux de départ et d'emballage corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée ;
- ✓ Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées.
- ✓ Les médicaments sont stockés, distribués et manipulés ultérieurement de manière à ce que qualité soit maintenue pendant toute leur durée de conservation ;

Il existe un processus d'auto-inspection et/ou d'audit de la qualité, qui évalue régulièrement l'efficacité et l'applicabilité du système de qualité pharmaceutique.

Il y a quatre éléments d'un système de qualité pharmaceutique. Le fabricant du médicament peut incorporer ces éléments conformément aux exigences du cycle de vie du produit, et il n'existe pas de schéma fixe pour l'application de ces éléments.

Les quatre éléments sont les suivants :

- Système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits,
- Système d'action corrective et préventive (CAPA),
- Système de gestion du changement,
- Examen par la direction de la performance des processus et de la qualité des produits.

Il devrait y avoir un bilan périodique de la gestion, avec la participation de la direction, du fonctionnement du système de qualité pharmaceutique afin d'identifier les possibilités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même.

Le système de qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel de qualité ou une documentation équivalente doit être établi et doit contenir une description du système de management de la qualité, y compris les responsabilités de la direction (42) (39).

#### **II.3.2.4. Assurance qualité**

"L'assurance de la qualité" est un concept très large qui couvre toutes les notions qui, individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. Il s'agit de l'ensemble des dispositions prises dans le but de garantir que les produits pharmaceutiques sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance qualité incorpore donc les BPF et d'autres facteurs (43).

L'assurance de la qualité c'est :

- Affirmer la conformité et la qualité du produit ;
- Garantir l'homogénéité du lot ;
- Assurer la reproductibilité des fabrications ;
- Garantir l'historique et la traçabilité ;
- Assurer la sécurité du patient ;
- Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis.

Selon la norme ISO 9000 :2005, l'assurance qualité (AQ) est la "Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites" (28) [ISO, 2005].

Toute activité ou action pouvant avoir un impact sur la qualité pharmaceutique doit être intégrée dans le concept d'AQ. C'est une discipline conçue pour prévenir la non-qualité plutôt que la détecter.

Elle permet également de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition. En prévenant une non-qualité et en corrigeant les dysfonctionnements décelés, l'AQ vise à garantir la production d'un produit de qualité grâce à la maîtrise de ses processus (actions et activités de l'entreprise).

Autrement dit, pour avoir un produit de qualité, il faut maîtriser tous les domaines, de la conception au développement en passant par le conditionnement et l'approvisionnement en matériaux, et organisation, savoir-faire, équipements et compétences nécessaires à l'activité.

Les points majeurs de l'AQ sont : planifier, faire, contrôler et agir, tout en gardant une trace de chaque action.

La doctrine de l'AQ consiste à écrire ce que l'on veut faire (planifier), dans le but réaliser, de faire ce que l'on a écrit, tout en contrôlant, en agissant et en ajustant ce que l'on a fait (vérifier), et sans oublier d'écrire ce que l'on a fait dans un souci de traçabilité.

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

Le système qualité va permettre de planifier, de réaliser, de contrôler et d'agir et / ou d'ajuster les activités, les actions dans le but d'atteindre les objectifs.

Fixer des objectifs a pour but d'atteindre un niveau de qualité élevé, qui doit être maintenu mais qu'il est toujours possible d'améliorer, c'est pourquoi le domaine de l'assurance qualité se doit d'être managé dans le but d'une amélioration continue. Armand V. FEIGENBAUM dit « manager la qualité, c'est manager l'entreprise » (44).

### II.3.2.5. Pratiques générales récemment appliquées dans l'industrie pharmaceutique

#### II.3.2.5.1. Gestion du risque qualité

Il est couramment admis que le risque se définit comme la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité. Cependant, il est difficile d'atteindre un consensus parmi les parties prenantes quant à l'application de la gestion du risque, dans la mesure où la perception du dommage potentiel, l'évaluation de la probabilité d'occurrence et de la gravité peuvent être différentes. En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, malgré la diversité des parties prenantes, parmi lesquels on trouve les patients, les professionnels de la santé, ainsi que les autorités politiques et l'industrie, la protection du patient par la gestion du risque qualité doit être considérée comme de première importance (45).

L'industrie pharmaceutique, qui doit fournir des médicaments efficaces, sûrs et de qualité, est confrontée à quatre risques de qualité :

- Risques associés à la conception et au développement des produits ;
- Risques liés à la production et aux stockages (matières, locaux, processus) ;
- Les risques liés à la distribution et à la commercialisation ;
- Risques associés à l'utilisation par les patients (46).

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et de révision des risques pour la qualité du médicament.

Les principes de la gestion du risque qualité sont les suivants :

- L'évaluation du risque pour la qualité est basée sur des connaissances scientifiques, l'expérience du processus et enfin, sur la protection du patient.
- Le niveau d'effort, le formalisme et la documentation du processus de gestion des risques de qualité est proportionnel au niveau de risque (47).

### **II.3.2.5.2. Qualité par conception**

L'ICH Q8 définit l'espace de conception à partir du concept selon lequel la qualité ne peut être testée dans le produit mais doit être intégrée dans la conception (ICH Q8).

Sur la base de l'ICH Q8, qui concerne le développement pharmaceutique en ciblant la conception de la qualité dans les ingrédients, la formulation et la fabrication.

La qualité dans les ingrédients, la formulation et le processus de fabrication afin de fournir la performance prévue du produit.

L'espace de conception est présenté par le demandeur et fait l'objet de l'évaluation et l'approbation réglementaires (ICH Q8 2003).

Dans ces situations, il est possible de développer des approches réglementaires plus flexibles.

La conception et la conduite de la recherche sur le développement pharmaceutique doivent être conformes à leur objectif scientifique prévu (ICH Q8 2003) (48).

### **II.3.2.5.3. Corrective actions and preventive actions**

Les non-conformités du SMQ et les autres déficiences du système, y compris la non-conformité réglementaire, doivent être analysés afin de détecter des modèles ou des tendances. L'identification des tendances permet au fabricant d'anticiper et de prévenir les problèmes futurs.

L'organisation doit se concentrer sur la correction et la prévention des problèmes. La prévention des problèmes est généralement moins chère que de les réparer après qu'ils se soient produits. L'organisation doit également commencer à penser aux problèmes comme des opportunités d'amélioration.

"L'analyse des causes profondes est un processus par lequel le fabricant peut identifier les causes et les actions préventives.

En général, les experts CAPA recommandent que les enquêtes sur les causes profondes suivent un processus en quatre étapes :

- Identifier le problème.
- Évaluer son ampleur, ce qui inclut l'évaluation du risque.
- Enquêter et attribuer les responsabilités.
- Analyser et documenter la cause profonde du problème.

L'accès et la rapidité d'accès à l'information sont beaucoup plus grands et, enfin, les professionnels de la qualité peuvent se concentrer sur des tâches plus importantes. (48)

#### **II.3.2.5.4. Analyse de la capacité des processus**

La capacité des processus est la comparaison de la "Voix du client" (VOC) avec la "Voix du processus" (VOP).

La VOC, qui repose sur les exigences du client, est définie par les limites de spécification du processus, qui sont fixes, tandis que la VOP est définie par des limites de contrôle, qui sont basées sur les données de performance et varient dans le temps.

Des mesures telles que l'indice de capacité, à savoir Cp & Cpk, ont été développées il y a plusieurs années afin de calculer cette comparaison entre les limites de contrôle et de spécification.

L'indice de capabilité est un rapport qui compare l'écart de processus à l'écart de tolérance et donne un seul chiffre.

Il s'agit d'un outil de gestion qui est utilisé pour comparer les performances des processus (48).

#### **II.3.2.5.5. Technologies d'analyse des procédés**

Les technologies d'analyse des processus (PAT) jouent un rôle clé dans la mise en œuvre de la "qualité par la conception" et de l'aspect scientifique de la fabrication.

Le principal objectif des technologies d'analyse des procédés est de comprendre et de contrôler la fabrication par l'application de méthodes intégrées d'analyses chimiques, physiques et microbiologiques et d'analyses des risques. La PAT est appliquée dans les industries non pharmaceutiques depuis de nombreuses années. Elle permet de réduire les coûts et d'améliorer l'efficacité de la fabrication.

La mise en œuvre de la technologie d'analyse des processus (PAT) apporte de nombreux avantages et améliorations à de nombreux processus pharmaceutiques.

Les avantages sont la réduction de la durée des cycles de production, l'amélioration de l'efficacité de la fabrication et la réduction des rejets (48).

#### **II.3.2.5.6. Total Quality Management (TQM)**

Avant que les concepts et les idées du TQM ne soient formalisés, un grand travail a été accompli au cours des dernières décennies pour atteindre ce stade. Aux premiers jours de la fabrication, le travail d'un opérateur était inspecté et une décision était prise quant à son acceptation ou son rejet. Au fur et à mesure que les entreprises se sont développées, ce rôle a également évolué. Ce rôle et des emplois d'inspecteurs à plein temps ont été créés. La création de fonctions d'inspection a engendré l'apparition d'autres problèmes :

- Des problèmes plus techniques sont apparus, nécessitant des compétences spécialisées, que ne possèdent souvent pas les travailleurs de la production ;
- Les inspecteurs manquaient de formation ;
- Les inspecteurs ont reçu l'ordre d'accepter des marchandises défectueuses, afin d'augmenter la production ;
- Les travailleurs qualifiés étaient promus à d'autres postes, laissant les travailleurs moins qualifiés se charger des tâches opérationnelles, telles que la fabrication.

Ces changements ont conduit à la naissance d'un département d'inspection séparé avec un "inspecteur principal", qui rendait compte soit au responsable de la fabrication, soit au directeur de l'usine. Avec la création de ce nouveau département, de nouveaux services et de nouvelles questions sont apparus, par exemple les normes, la formation, l'enregistrement des données et la vérification de la précision des équipements de mesure. D'où la nécessité d'un service de contrôle de la qualité.

Total Quality Management ou la gestion de la qualité totale est une méthode par laquelle la direction et les employés peuvent s'impliquer dans le processus d'amélioration continue de la production de produits et de services.

La gestion de la qualité totale est une approche de gestion qui a vu le jour dans les années 1950 et qui est devenue de plus en plus populaire depuis le début des années 1980. La

qualité totale est une description de la culture, l'attitude et l'organisation d'une entreprise qui s'efforce de fournir aux clients des produits et des services qui satisfont leurs besoins. La culture exige la qualité dans tous les aspects des opérations de l'entreprise, les processus étant exécutés correctement dès la première fois et les défauts et le gaspillage étant éliminés des opérations.

L'objectif simple du TQM est de "faire les bonnes choses, correctement dès la première fois, à chaque fois" (49).

## **Chapitre III :**

# **Amélioration continue et outils associés**

## **Chapitre III : Amélioration continue et outils associés**

### **III.1. Amélioration continue**

Dans un contexte économique de plus en plus difficile, les possibilités d'amélioration sont infinies et doivent être continuellement mises en œuvre car, outre la volonté d'amélioration, un autre moteur est la pression concurrentielle : comment les entreprises peuvent-elles améliorer leurs performances pour rester compétitif ?

Une approche d'amélioration continue est un outil qui crée une dynamique d'amélioration continue dans les opérations d'une entreprise. Elle doit être intégrée dans la stratégie et les politiques de gouvernance de l'entreprise et pleinement intégrée dans ses opérations quotidiennes. Elle contribue à améliorer la qualité interne en maîtrisant les processus et à améliorer la qualité externe en répondant parfaitement aux besoins et attentes des clients.

Cette démarche, est de plus en plus encrée dans les pratiques des entreprises, est généralement déployée sur le long terme afin de réduire le dysfonctionnement, de diminuer les gaspillages et d'améliorer la productivité globale de l'entreprise.

Dans la plupart des cas, le changement fait peur car il est souvent associé à un événement clivant qui oblige chacun à se réorienter et à se projeter dans une nouvelle phase. Ainsi, accompagner le changement modifie profondément la façon dont les entreprises et leurs nouvelles organisations perçoivent le changement (50).

#### **III.1.1. Définition de l'amélioration continue**

L'amélioration continue est selon la norme ISO 9000 : « une activité récurrente menée pour améliorer les performances ». Elle est donc centrée sur les performances du système de management.

Une démarche d'amélioration continue consiste à mettre en œuvre des actions permanentes et durables pour améliorer l'ensemble des processus d'une entreprise en éliminant les défaillances et en renforçant les actifs créateurs de valeur. Cela permet de réévaluer périodiquement les pratiques intégrées, de remettre en question les processus et de faire croître durablement l'entreprise. Intégrer un processus d'amélioration continue à une

entreprise permet de stimuler progressivement la croissance et la performance à tous les niveaux d'une organisation, de réduire les coûts et d'augmenter l'efficacité, la productivité et la rentabilité de l'entreprise et de la société. L'amélioration continue est également l'un des grands principes de la norme de système de gestion de la qualité ISO 9001 (51).

L'amélioration continue est basée sur la résolution active de problèmes grâce à l'utilisation de méthodes, de techniques et de pratiques spécifiques. Cela nécessite une bonne coopération à tous les niveaux ; car chacun dans l'entreprise a sa propre pierre à apporter dans l'édifice (52).

### **III.1.2. Principe de l'amélioration continue**

Cinquième pilier de la gestion de la qualité, selon la norme internationale ISO 9001, l'amélioration continue est une méthode opérationnelle qui vise à réduire progressivement les défaillances, l'insatisfaction des clients et même les risques dans les processus de l'entreprise. Incrémental, axé sur la création de valeur et la réduction des gaspillages, il ne nécessite logiquement pas d'investissement majeur ni de changement d'organisation qui pourrait perturber le travail d'équipe. Cependant, ses effets ne peuvent se faire sentir qu'à moyen et long terme. Ainsi, l'amélioration continue est à l'opposé des principes de la réingénierie des processus ou de l'innovation radicale, c'est-à-dire des changements brusques qui rompent parfois avec les processus, les pratiques et les technologies que l'entreprise utilisait auparavant (52).

### **III.1.3. Intérêt d'une démarche d'amélioration continue**

Lorsque le système de management de la qualité est établi, il est nécessaire de le maintenir et de le faire vivre. Dans ce cadre-là, il existe une exigence ISO 9001 pour l'amélioration continue (§10 de l'ISO 9001 version 2015). Il est donc nécessaire d'assurer :

- L'amélioration des produits et services (l'objectif étant de satisfaire les exigences clients et de prendre en compte les besoins et attentes futurs) ;
- La correction, la prévention ou la réduction des effets indésirables ;
- L'amélioration de la performance et de l'efficacité du système de management de la qualité (53).

L'un des objectifs de l'amélioration continue est notamment de passer d'un mode de gestion curatif à davantage de préventif. Il s'agit en effet d'améliorer le fonctionnement global de toute l'entreprise, parfois par itérations successives, en réduisant les sources de non-productivité ou en diminuant le gaspillage par exemple. Cela permet au final d'obtenir :

- De meilleures conditions de travail pour les salariés ;
- Des clients plus satisfaits et donc plus fidèles ;
- Une meilleure collaboration avec les partenaires (fournisseurs, ...etc.) (54).

Mettre en place un processus d'amélioration continue est bénéfique pour l'entreprise. Elle se résume par les verbes supprimer, réduire ou encore ajouter, évoluer.

Ainsi, cette démarche de progrès continus permet de :

- Réduire les gaspillages ;
- Réduire les coûts, dont les coûts de non-qualité ;
- Réduire les dysfonctionnements, les irrégularités ;
- Améliorer la productivité de l'entreprise ;
- Créer de la valeur ;
- Chercher à améliorer les performances de l'entreprise.

Ce processus permet de « mieux faire les choses » (excellence opérationnelle), utiliser au mieux les moyens (efficacité) avec en ligne de mire la satisfaction client et la compétitivité de l'entreprise (55).

#### **III.1.4. Gestion de l'amélioration continue**

L'amélioration continue est un état d'esprit visant à toujours faire mieux, plutôt que de se contenter de ce qui existe déjà. Pour pouvoir évoluer, le management de l'amélioration continue doit insuffler cette mentalité à toutes les équipes, ce qui peut parfois créer des changements forts dans certaines entreprises peu habituées au concept du « mieux travailler ensemble ».

Voici cinq (5) points clés pour mettre en place et piloter l'amélioration continue :

1. Garantir une implication forte de la direction générale :

La gouvernance est un des principaux facteurs clés de succès : le mode « Best effort » n'est pas suffisant pour le succès de l'amélioration continue car les opérationnels n'ont plus de temps libre à dégager sur une simple logique de bonne volonté. Une impulsion de la direction générale n'est pas seulement idéale, elle est fondamentale si l'on veut que l'amélioration continue se déploie efficacement et de manière pérenne.

2. Impliquer les collaborateurs à tous les niveaux :

$C = D * V * F > R$  ! Cette formule a été créée par David Gleicher puis publiée par Richard Beckhard (Beckhard & Harris, 1987). Il s'agit de faire prendre conscience de la nécessité de changer et de communiquer précisément « sans brusquer » les équipes.

C = le changement désiré,

D = l'insatisfaction (dissatisfaction en anglais) : si les équipes sont satisfaites, elles seront moins enclines à changer,

V = la vision (du futur) : il est essentiel que les équipes, pour qu'elles soient enthousiastes, voient et comprennent la « Big Picture » de ce qu'il est possible de faire,

F = « first step needed » : le premier pas nécessaire,

R = la résistance au changement.

La formule énonce ce principe : le Changement désiré C n'aura pas lieu si R, la Résistance au changement, surpasse l'ensemble DVF (Insatisfaction, Vision et Premier pas).

La résistance au changement est donc le 1er challenge de l'amélioration continue et la clé du succès réside dans l'anticipation : il faut identifier les freins le plus en amont possible si l'on veut pouvoir les résoudre efficacement.

3. Utiliser des faits et des données concrètes :

Dans le cadre de l'amélioration continue, on ne peut agir que sur des choses tangibles et mesurables. Les différents types d'actions s'appuient systématiquement sur des faits concrets :

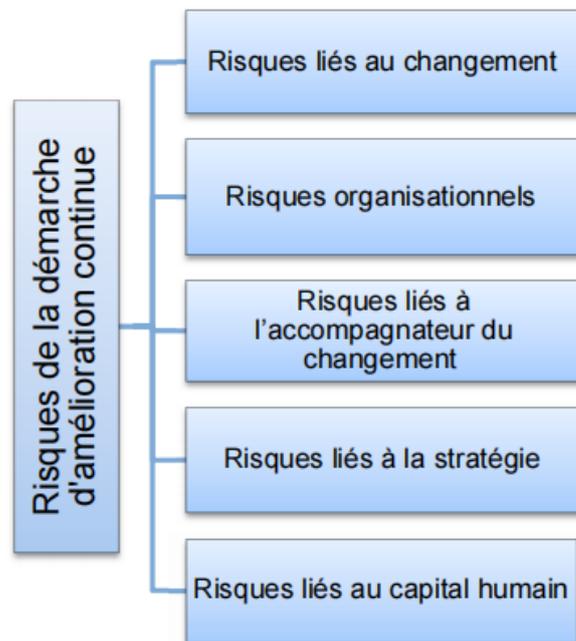
- L'action curative qui intervient juste après un dysfonctionnement,
- L'action corrective qui évitera que le dysfonctionnement ne se reproduise,

- L'action préventive, qui doit idéalement à terme supplanter les autres actions pour permettre d'anticiper un éventuel dysfonctionnement.
4. Adapter la méthode à chaque situation :
- Il existe différentes méthodes pour mettre en œuvre une démarche d'amélioration continue et nous en détaillerons quelques-unes ci-après. Par contre, il est essentiel d'appliquer la bonne méthode à chaque problématique si l'on veut disposer de la piste de résolution adéquate. Elles peuvent être utilisées indépendamment et il est parfois intéressant de les utiliser combinées entre elles.
5. Agir selon les 4 étapes de la Roue de Deming :
- Pour pérenniser la démarche d'amélioration continue, l'idéal est de mettre en place le cycle PDCA (Plan, Do, Check, Act), c'est à dire en français : Planifier, Réaliser, Vérifier et Améliorer. Inventé par le statisticien Walter A. Shewhart, c'est William Edwards Deming qui a modélisé ce cycle de 4 phases sous forme d'un cercle vertueux, la fameuse « Roue de Deming », qui permet de « répéter » constamment les actions :
- Plan-Planifier : il faut fixer des objectifs précis et transparents si l'on veut être en mesure d'élaborer des plans d'action clairs et compréhensibles.
  - Do-Réaliser : la collaboration et le travail en équipe sont la clé pour partager les responsabilités et la motivation ; cela exige néanmoins de communiquer de manière régulière.
  - Check-Vérifier : les résultats obtenus doivent être mesurés continuellement si l'on veut pouvoir évaluer l'impact des actions et initiatives mises en œuvre.
  - Act – Réagir et améliorer : certains points peuvent toujours être améliorés, il faut donc continuer à communiquer et à challenger les équipes (54).

Les objectifs d'amélioration doivent être réalistes et correspondent aux ressources de l'organisation. Viser trop haut et le fruit du travail ne sera jamais récolté ; viser trop bas et l'amélioration ne sera pas visible (56).

### III.1.5. Analyse des risques de la démarche qualité

Certaines des questions que toute entreprise doit se poser avant de se lancer dans une amélioration de processus sont de savoir si elle peut atteindre ses objectifs déclarés et si elle réussira. Les réponses à ces questions passeront par une étude des risques pouvant conduire à un succès partiel et, dans le pire des cas, à un échec.



**Figure 10: Risques de la démarche d'amélioration continue (57)**

Les risques sous-jacents attendus se répartissent en 5 catégories :

1. Les facteurs liés au changement : parfois c'est l'action même du changement qui est remise en cause et non pas la démarche d'amélioration. En effet, certains participants trouvent que le changement demande beaucoup d'effort (temps, énergie et argent) et qu'ils n'ont pas la capacité ou la volonté de les fournir. Ainsi et afin de maîtriser ce risque, il faut :
  - Communiquer sur les bénéfices et les avantages de l'amélioration et du changement pour les personnes impliquées et mettre l'accent sur la valeur ajoutée par rapport à l'état actuel ;
  - Mener le changement de façon progressive et l'adapter au fur et à mesure de sa mise en œuvre.

2. Les risques organisationnels : la structure peut être une source de contrainte, par exemple : le nombre réduit du personnel, la non-disponibilité des décideurs, la faible qualité de la communication interne. Pour éviter ce genre de risque, il faut :
  - Prendre en compte le climat de l'entreprise et la manière dont elle introduit le changement pour élaborer une démarche d'amélioration la plus adaptée que possible ;
  - Planifier les actions à mettre en œuvre.
3. Les facteurs liés à l'accompagnateur du changement : parfois, la résistance au changement est due à la personne qui accompagne la démarche d'amélioration. Pour faire face à ces risques, l'accompagnateur doit :
  - Comprendre le fonctionnement du processus et s'adapter au contexte général de l'entreprise ;
  - Être vigilant à ses comportements et à ses discours ;
  - Être vigilant afin d'identifier rapidement les craintes à la fois individuelles et collectives ;
  - Avoir un œil critique, garder son indépendance et son objectivité.
4. Les risques liés à la stratégie : il se peut d'une part, que les personnes qui sont à l'origine de la démarche d'amélioration n'aient pas de stratégie claire et définie et ne soient pas préparées à affronter une résistance liée au changement. D'autre part, il se peut que la volonté des décideurs soit perçue comme une source de manipulation. Pour faire face à ces risques, il faut :
  - Revitaliser la relation top-down et valoriser l'échange et la discussion ;
  - Favoriser la participation et la cohésion pour modifier la façon de percevoir le changement en entreprise ;
  - Inclure le maximum de parties prenantes dans la démarche.
5. Les risques liés au capital humain : l'amélioration implique le changement qui signifie pour certains une perte des repères habituelles. Ainsi, tant sur le point individuel que collectif, le changement provoque un état de stress et d'angoisse. L'entreprise possède sa propre culture et ses valeurs communes qui peuvent être remises en question à cause du changement. Dans tous les cas, le degré de motivation et l'aptitude au changement varie d'une personne à une autre. De ce fait, la démarche doit donc :

- Donner l'opportunité au personnel de choisir le projet auquel il souhaite participer ;
- Accompagner le changement et être proche des parties prenantes ;
- Communiquer sur les apports et les réalisations des projets ;
- Communiquer sur les raisons, le sens et l'importance de l'amélioration continue (57).

### **III.1.6. Amélioration continue en industrie pharmaceutique**

Bien que les méthodologies d'amélioration continue ont été largement déployées dans de nombreuses organisations, leur application dans les industries hautement réglementées telles que l'industrie pharmaceutique n'est pas aussi étudiée que dans d'autres secteurs. Parmi les grandes entreprises pharmaceutiques qui ont mis en place des programmes Lean sont Astra Zeneca, Johnson & Johnson et Pfizer.

Il y a eu quelques études sur l'application du Lean en Pharma, par exemple, Préparation de l'industrie pharmaceutique pour Lean, et comment Lean peut être pratiqué dans un environnement pharmaceutique.

Les entreprises pharmaceutiques sont secrètes par nature et hésitent à divulguer toute information qui pourrait les désavantager par rapport à leurs concurrents.

Plusieurs études sur l'amélioration continue (AC) dans l'industrie hautement réglementée et comparable des dispositifs médicaux ont souligné que la nature réglementée de l'industrie constituait un obstacle à l'amélioration continue (AC). En outre, bien que les organisations aient largement mis en œuvre l'AC, il est difficile de maintenir l'élan des activités d'amélioration continue (58).

### **III.2. Outils impliqués dans l'amélioration continue**

Améliorer avec succès la qualité et intégrer une entreprise dans une véritable volonté d'amélioration continue ne peut pas être le fruit du hasard, Cela passe par utiliser des méthodes et des outils de qualité adaptés à la situation et aux objectifs recherchés, et la mobilisation du personnel de l'entreprise. Pour chaque cas, il existe un ou plusieurs outils de qualité pour faciliter l'atteinte des objectifs du fait que les méthodes approuvées et employées

d'une manière adéquate permettent de « guider » tous les efforts pour éviter toute dispersion contre-productive. Ceci est d'autant plus important qu'il est souvent nécessaire de travailler ensemble car tous les processus et activités de l'entreprise sont interdépendants (59).

### III.2.1. Différence entre Démarche, Méthode, et Outil

Les améliorations des systèmes industriels peuvent être subdivisées en fonction de la portée des supports utilisés.

On peut citer :

- Les démarches
- Les méthodes
- Les outils.

Les démarches d'amélioration engagent à long terme plusieurs secteurs de l'entreprise sous la responsabilité de la direction. Celles-ci incluent : le KAIZEN ; le Six sigma ; le Management par la Qualité Totale (TQM : Total Quality Management) ...etc.

Les Méthodes, dont la portée est plus restreinte ; soutiennent les démarches ; mais peuvent également être utilisées seules. Ce sont par exemple l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance et leurs Effets et leurs Criticités), ou le SMED (Single Minute Exchange of Die : changement d'outils en moins de dix minutes).

Enfin, des outils d'amélioration des systèmes industriels sont disponibles pour :

- Analyser la situation (les plans d'expérience, l'analyse de données, le diagramme en arête de poisson, les cartes de contrôle, l'analyse de la valeur...)
- Trouver une solution (brainstorming, vote pondéré...) (60).

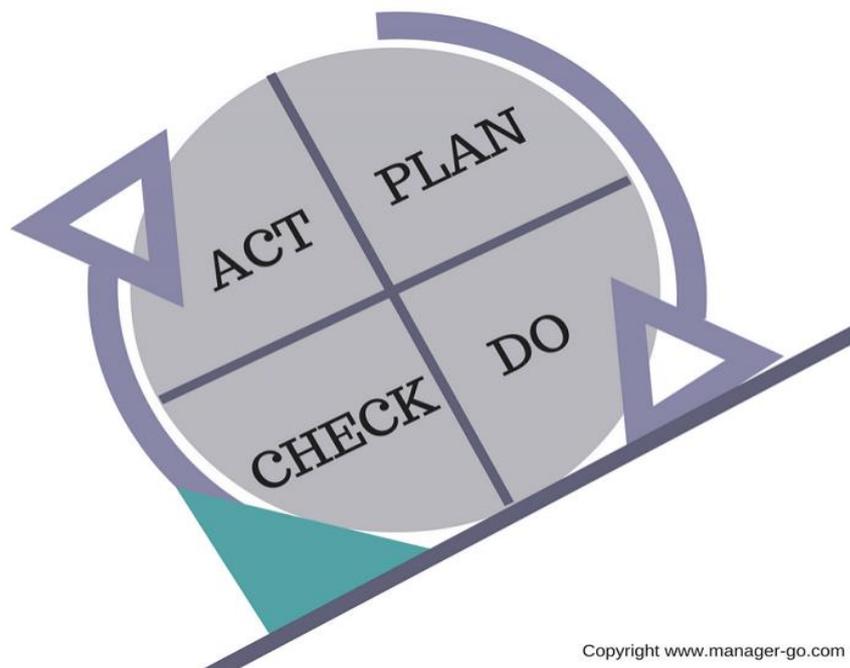
Nous allons aborder les principaux outils, méthodes et démarches dans ce qui suit, selon leur domaine d'application.

### III.2.2. Les démarches de l'amélioration continue les plus connues

#### III.2.2.1. PDCA (la roue de Deming)

C'est une démarche de progrès permanent qui se présente sous forme d'un cycle composé de 4 actions PLAN, DO, CHECK et ACT.

L'approche PDCA a été lancée par le Dr William Deming, Le cycle PDCA fonctionne bien dans tous les types d'organisations. Il peut être utilisé pour améliorer n'importe quel processus ou produit, en les décomposant en étapes plus petites ou en étapes de développement, et en explorant des moyens d'améliorer chacun d'eux. Le cycle PDCA est une boucle continue de planification, d'action, de vérification (ou d'étude) et d'action (61).



**Figure 11: Représentation de la roue de Deming PDCA (62)**

#### III.2.2.2. Lean

Le Lean est une approche systématique visant à réduire ou à éliminer les activités qui n'ajoutent pas de valeur au processus. Il met l'accent sur l'élimination des étapes inutiles dans un processus et sur la prise des seules étapes à valeur ajoutée. La méthode Lean garantit une qualité élevée et la satisfaction du client (63).

Les entreprises pharmaceutiques mondiales sont en train de se tourner vers les principes de fabrication "Lean", qui sont utilisés depuis longtemps dans d'autres secteurs, pour réduire le temps et l'argent nécessaires à la mise sur le marché de leurs produits (64).

Le concept Lean tire sa genèse du système TPS – Toyota Production. Le modèle TPS est généralement bien adapté à l'environnement de production à haut volume. Cependant, le Lean trouve son application dans n'importe quel environnement, où les déchets de processus sont observés (63).

### **III.2.2.3. Six Sigma**

Six Sigma est une méthodologie de résolution de problèmes axée sur les données. L'accent est mis sur les variations de processus et sur la satisfaction du client. L'amélioration continue des processus avec de faibles défauts est l'objectif de cette approche.

L'objectif de Six Sigma est de rendre un processus efficace avec - 99,99996 % sans défaut. Cela signifie qu'un processus six sigma produit 3,4 défauts par million d'opportunités ou moins (63).

Six Sigma a été développé dans les années 1980 par Motorola en réponse à des problèmes de qualité de produit et de satisfaction des clients. Sigma n'est pas entièrement nouveau : il s'agit d'une combinaison de méthodes de gestion de la qualité préexistantes, telles que « Plan-Do-Check-Act » de Deming, la Gestion totale de la Qualité (TQM) et le SPC (Statistical Process Control). Motorola a intégré ces idées dans une méthode d'amélioration des processus et l'a appelée Six Sigma (65).

L'approche six sigma est basée sur la méthode DMAIC, cette dernière sera plus détaillée dans la partie pratique.

### **III.2.2.4. Lean Six sigma**

ASQ (The American Society for Quality) déclare, « Lean Six Sigma est une philosophie d'amélioration basée sur des faits et des données qui valorise la prévention des défauts plutôt que la détection des défauts. Il favorise la satisfaction des clients et les résultats nets en réduisant les variations, le gaspillage et le temps de cycle tout en favorisant l'utilisation de la normalisation et de la fluidité du travail, créant ainsi un avantage

concurrentiel. Il s'applique partout où il y a des variations et des déchets, et chaque employé devrait être impliqué ».

Lean Six Sigma combine les stratégies de Lean et Six Sigma. Les principes Lean aident à réduire ou à éliminer les déchets de processus. Six Sigma se concentre sur la variation - réduction du processus. Ainsi, les principes de Lean Six Sigma contribuent à améliorer l'efficacité et la qualité du processus (63).

#### **III.2.2.5. Statistical Process Control (SPC)**

Statistical Process Control (SPC) est définie comme l'application de méthodes statistiques à la surveillance et au contrôle d'un processus afin de garantir qu'il fonctionne à son plein potentiel pour produire un produit conforme. Dans le cadre du SPC un processus se comporte de manière prévisible pour produire autant de produits conformes que possible avec le moins de déchets possible. Bien que le SPC ait été appliquée le plus souvent au contrôle des chaînes de fabrication, elle s'applique également à tout processus dont le résultat est mesurable. Les outils clés de la SPC sont les cartes de contrôle, l'accent mis sur l'amélioration continue et les expériences conçues (66).

#### **III.2.2.6. Kaizen**

Le système Kaizen est un processus conçu pour améliorer continuellement une entreprise et est considéré comme l'un des processus de qualité les plus complets. Cette amélioration ne doit pas donner lieu à un investissement financier important.

Le système Kaizen vient du Japon et a été créé pour Toyota, Ce système consiste à augmenter la productivité d'une entreprise en apportant chaque jour de petits changements. Pour être efficace, tous les employés, cadres et non cadres, doivent participer en présentant des idées (67).

### **III.2.3. Outils et méthodes d'amélioration continue**

De nombreux outils et méthodes peuvent être utilisés pour mettre en place une démarche d'amélioration continue, que ce soit pour évaluer une situation, piloter un plan

d'action, identifier les sources de gaspillage... Nous en avons listé les principaux ci-dessous (68).

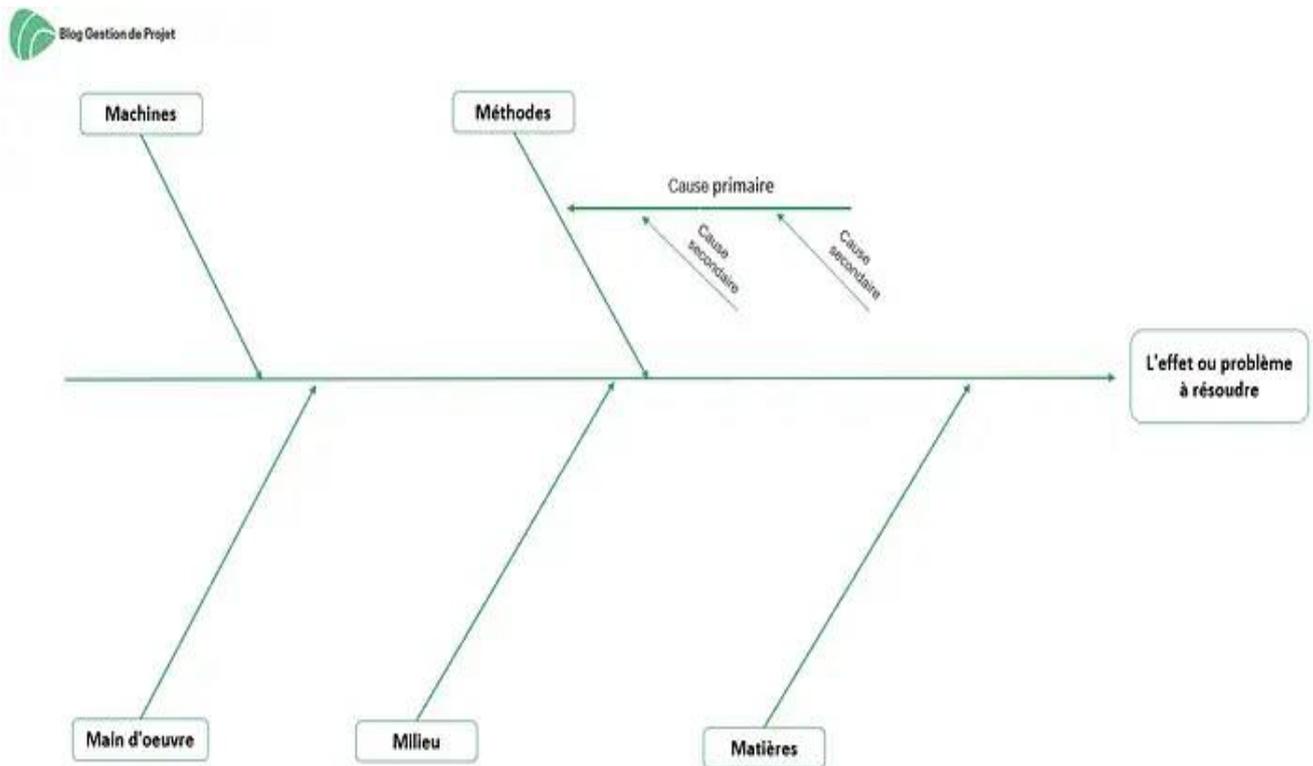
### **III.2.3.1 Outils de résolution des problèmes**

#### **III.2.3.1.1. Diagramme d'Ishikawa**

Une entreprise qui rencontre un dysfonctionnement se doit de trouver rapidement et efficacement une solution. Le principal intérêt du diagramme d'Ishikawa est d'identifier l'ensemble des causes qui ont une influence, plus ou moins directe, sur un problème observé.

La force du diagramme d'Ishikawa est d'être un outil très visuel, une représentation graphique facilite grandement la communication autour du problème. Ceci offre aussi au dirigeant une vision globale, à la fois synthétique et précise, de l'effet néfaste identifié.

Les causes d'un problème peuvent être regroupées en cinq catégories, les 5 M : Méthodes, matières, milieux, matériels et main d'œuvre (69).



**Figure 12: diagramme d'Ishikawa (70).**

Sur les arêtes ou branches du poisson on indique les 5 grandes catégories de causes majeures à l'origine de l'effet, problème ou situation.

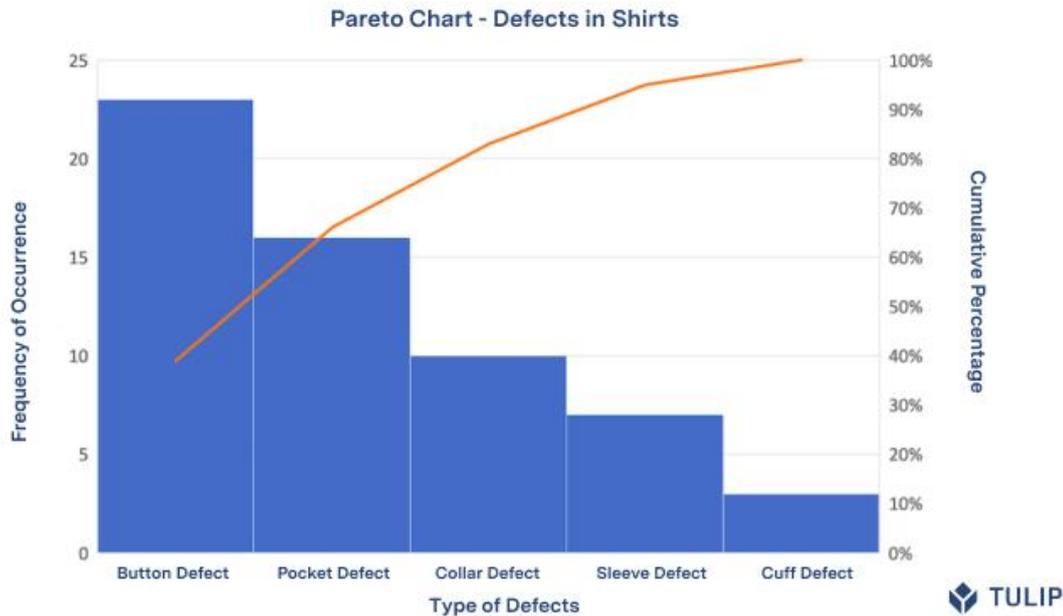
Sur chacune des branches du poisson : on exprime les causes primordiales de l'effet, problème ou situation.

Par rapport à chaque cause primordiale, on révèle les causes secondaires qui en sont responsables (70).

### III.2.3.1.2. Diagramme de Pareto

Un diagramme de Pareto est un graphique qui indique la fréquence des défauts, ainsi que leur impact cumulé. Les diagrammes de Pareto sont utiles pour trouver les défauts à prioriser afin d'observer la plus grande amélioration globale.

Un diagramme de Pareto est une combinaison d'un graphique à barres et d'un graphique linéaire. Remarquez la présence de barres et d'une ligne sur le diagramme de Pareto figure 13.



**Figure 13: diagramme de Pareto (71)**

- Chaque barre représente généralement un type de défaut ou de problème. La hauteur de la barre représente une unité de mesure importante - souvent la fréquence d'apparition ou le coût.
- Les barres sont présentées par ordre décroissant (de la plus haute à la plus courte). Ainsi, vous pouvez voir en un coup d'œil quels sont les défauts les plus fréquents.
- La ligne représente le pourcentage cumulé des défauts.

Le principe de Pareto permet d'analyser les diagrammes de Pareto, également connus sous le nom de règle des 80/20.

- Le principe de Pareto stipule que 80% des résultats sont déterminés par 20% des causes.

Par conséquent, vous devriez essayer de trouver les 20% de types de défauts qui causent 80% de tous les défauts (71).

### III.2.3.1.3. 5 pourquoi

La technique des cinq pourquoi est un moyen simple de s'attaquer aux causes racines d'un problème en demandant "pourquoi ?" après chaque réponse successive. Cet outil sera plus détaillé dans la partie pratique.

### III.2.3.1.4. QQQQCP

Cet outil permet de s'assurer que l'on dispose bien de toutes les données nécessaires pour caractériser le problème et donc le résoudre. Une liste de questions : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? nous permet de ne rien oublier. La méthode du QQQQCP permet de cerner le plus complètement possible un problème, une cause, une solution, une situation, une idée.... Il s'agit donc d'une technique de recherche d'informations qui peut aussi servir à élaborer le plan d'action de la solution choisie (72).

### III.2.3.1.5. 8D

La démarche 8D ou 8 Do (pour assurer la complète résolution d'un problème).

La résolution complète et efficace des anomalies et non-conformités nécessite l'utilisation d'une méthode qui permet de ne pas passer à côté de certaines étapes clés. La méthode est nommée « 8D, ou « 8 DO » ou encore « 8 Disciplines » car elle comporte huit étapes.

C'est une méthode curative (le problème est là !) qui est orientée vers le travail en équipe pour résoudre les problèmes de manière structurée.

Les 8 étapes sont les suivantes :

- 1D : Constitution d'un groupe de travail et nomination de l'animateur ;
- 2D : Définition du problème à traiter ;
- 3D : Mise en place actions curatives ;
- 4D : Recherche des causes du problème ;
- 5D : Sélection des actions correctives ;
- 6D : Mise en place des actions correctives retenues ;
- 7D : Actions préventives ;

- 8D : Mesure de l'efficacité des actions engagées, reconnaissance du travail de l'équipe, clôture le dossier (73).

#### **III.2.3.1.6. Diagramme en arbre**

Un diagramme en arbre est un graphique qui commence par un élément central, puis se ramifie en d'autres éléments et continue à se ramifier jusqu'à ce que le champ de recherche commencé par l'élément central soit épuisé. Le diagramme en arbre, avec ses étapes de ramification, incite l'équipe à passer du général au plus spécifique de manière systématique (74).

#### **III.2.3.1.7. Diagramme d'affinité**

Également connu sous le nom de cartographie d'affinité et d'analyse KJ. Un diagramme d'affinité est une méthode de regroupement permettant de classer des éléments en catégories significatives. Il est souvent utilisé pour capturer et regrouper les résultats des séances de brainstorming et des réunions de résolution de problèmes afin de mieux comprendre le sujet abordé. L'objectif est de créer un nombre limité de groupes classifiés.

En créant un diagramme d'affinité, vous serez en mesure d'organiser les idées et les informations et de voir comment elles sont connectées.

Voici les étapes typiques pour mener une session d'affinité :

- Avec votre équipe, présentez le sujet ou définissez clairement le problème ;
- Donnez à votre équipe des notes autocollantes, puis demandez-leur d'écrire une idée ou une réponse par post-it ;
- Collectez les notes autocollantes et collez-les au hasard sur le mur ;
- Amenez les participants à regrouper les idées en catégories ;
- Amenez les participants à étiqueter les catégories (75).

#### **III.2.3.1.8. Autres outils de résolution de problème**

- QRQC (Quick Response to Quality Control)

- 5G
- Matrice QX

### **III.2.3.2. Outils de sélection et de choix de solution appropriée**

#### **III.2.3.2.1. Brainstorming**

Le brainstorming est une technique de groupe simple pour stimuler la pensée créative, que ce soit pour découvrir les causes potentielles d'un problème ou des solutions potentielles (76). Le brainstorming est utilisé pour générer un grand nombre d'idées, tous les membres de l'équipe contribuent aux idées (77), Durant une séance de brainstorming : Toutes les idées sont les bienvenues, Aucun commentaire ou évaluation pendant la séance, Plus il y a d'idées, mieux c'est (78).

Il prend généralement entre 30 minutes et une heure, et il est recommandé d'inclure des experts et de différentes catégories (77).

Les données peuvent être organisées et analysées de différentes manières, telles que dans un diagramme en arête de poisson (76).

#### **III.2.3.2.2. Vote pondéré**

Technique de sélection finale de propositions en leur donnant un ordre de priorité. Le vote pondéré permet de choisir en groupe la meilleure option possible pour laquelle le consensus n'a pas pu être atteint dans l'immédiat. Cet outil est souvent utilisé quand le sujet n'est pas complexe. Il est d'utilisation rapide et facile.

Déroulement :

- Chaque membre du groupe choisit les 3 options les plus importantes à ses yeux. L'animateur pose par exemple la question : « Quels sont les 3 problèmes les plus importants ? »
- Les membres du groupe les trient par ordre décroissant d'importance en leur attribuant un 3 au plus important, 2 au suivant...
- On additionne le total de tous les membres et on retient l'option qui cumule le total le plus élevé.

- Le classement doit être validé par les participants du groupe (79).

### III.2.3.2.3. Six chapeaux de réflexion

Créés par Edward de Bono dans le but d'améliorer la créativité et la pensée latérale, les six chapeaux de la pensée ont reçu les couleurs respectives suivantes :

Le chapeau blanc : Froid, neutre et objectif, la personne qui le "porte" devrait être systématique et prudente dans l'examen des faits et des chiffres.

Le chapeau rouge : Représente la colère, la personne qui le porte doit s'assurer qu'elle est à l'écoute de ses intuitions et de ses propres émotions.

Le chapeau noir : Pessimiste et négatif, la réflexion avec ce chapeau doit se concentrer sur les raisons de l'échec d'une idée.

Le chapeau jaune : Optimiste, ensoleillé et positif, il se concentre sur la façon dont les idées fonctionneront et sur les moyens de les surmonter, comment les idées vont fonctionner et à essayer de surmonter les obstacles.

Le chapeau vert : Représente l'herbe, la fertilité et la croissance. La personne qui le porte doit être créative et essayer de cultiver de nouvelles idées.

Le chapeau bleu : Relié au ciel, il permet de voir les choses d'un point de vue plus élevé.

C'est une approche qui incite à prendre du recul et observer une situation donnée sous six angles différents, 6 modes de pensées distincts, L'objectif est de faire émerger des idées - parfois saugrenues ou irréalisables - pour arriver à une solution innovante et réaliste à laquelle personne n'aurait pensé en suivant son mode de pensée habituel.

Bien que certaines des connotations utilisées pour décrire les chapeaux puissent être considérées comme négatives, il est important de comprendre que chaque chapeau est tout aussi important pour garantir des discussions fructueuses (80) (81).

#### **III.2.3.2.4. Autres outils de sélection et de choix de solution appropriée**

- Pensée Inventive Systématique (SIT) ;
- Matrice multicritère ;
- Diagramme d'affinités.

#### **III.2.3.3 Outils d'analyse de performance**

##### **III.2.3.3.1. Audit**

Examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies, si ces dispositions sont mises en œuvre de façon effective et si elles sont aptes à atteindre les objectifs.

Dans une démarche d'amélioration continue, une démarche qualité, l'audit se concentre sur l'identification des moyens d'améliorer les processus et aider ainsi l'organisation à fonctionner à un niveau supérieur à celui de ses concurrents. Un audit peut fournir à la direction des informations impartiales des faits qui peuvent être utilisés pour :

- Fournir des informations à la direction afin qu'elle puisse prendre des décisions ;
- Tenir la direction informée des événements réels ou potentiels des risques ;
- Identifier les domaines d'opportunité d'amélioration ;
- Evaluer l'efficacité de la formation du personnel et capacité de l'équipement ;
- Fournir un support de gestion visible de qualité, programmes environnementaux, de sécurité et autres ;
- Assurer la conformité continue et la conformité aux réglementations et normes ;
- Déterminer l'efficacité du système et des processus ;
- Identifier l'efficacité du système et des processus (72).

##### **III.2.3.3.2. 7s de Mc Kinsey**

Cet outil, inventé dans les années 80, permet d'analyser les performances internes de l'entreprise en prenant en considération les 7 variables suivantes :

- Strategy : orientations stratégiques et moyens mis en place pour les atteindre.
- Structure : modèle organisationnel de l'entreprise (liens, hiérarchie, délégation et répartition des tâches...).
- Systems : modes de fonctionnement, procédures, et méthodes mises en place au sein de l'entreprise.
- Style of management : le style de management mis en place (participatif, autoritaire, délégatif...).
- Skills : les forces qui font toute la valeur ajoutée de l'entreprise (compétences, organisation, expérience, expertise...).
- Staff : l'aspect social, la gestion RH et son impact (motivation, engagement, épanouissement des salariés...).
- Shared values : la culture et les valeurs communes au sein de l'entreprise, défendues en interne et sur lesquelles il est possible de communiquer.
- Au travers de ces 6 aspects de l'entreprise, il est possible de dresser une vue d'ensemble et d'effectuer un état des lieux exhaustif, pour mettre en place une démarche d'amélioration continue (82).

#### **III.2.3.3.3. Analyse GAP**

L'analyse gap est un outil utilisé pour identifier une différence de performance entre un système actuel et un système existant, entre un état actuel et un état souhaité ou futur. L'état souhaité ou futur peut être fixé en reconnaissant les performances potentielles déterminées par des activités telles que le benchmarking.

Les analyses d'écart sont effectuées à plusieurs niveaux : Au niveau de l'entreprise, Niveau du processus, Aux niveaux de performance requis pour rester compétitif, Niveau du produit (80).

#### **III.2.3.3.4. Benchmarking**

Le Benchmarking est un processus qui consiste à mesurer la performance des produits, services ou processus d'une entreprise par rapport à ceux d'une autre entreprise considérée comme la meilleure de l'industrie, c'est-à-dire « la meilleure de sa catégorie ». Le but de

l'analyse comparative est d'identifier les possibilités d'amélioration internes. En étudiant les entreprises ayant des performances supérieures (83).

#### **III.2.3.3.5. Autres outils d'analyse de performance**

- Kpi (Key Performance Indicator)
- Control Plan
- Test d'Hypothèse
- Tableau de bord prospectif
- Run Chart

#### **III.2.3.4. Outils d'analyse du fonctionnement**

##### **III.2.3.4.1. DILO (Day In the Life Of)**

Un DILO est l'observation d'un individu pendant qu'il accomplit son travail quotidien normal, tandis que l'observateur consigne par écrit toutes les activités de l'individu. De plus, l'observateur enregistre les citations, les commentaires et toute autre donnée utile.

Cet outil est utile pour comprendre concrètement le métier et les enjeux opérationnels rencontrés ainsi que l'environnement de travail et sa culture organisationnelle, et il permet de réduire les activités sans valeur ajoutée (84).

##### **III.2.3.4.2. Diagramme de spaghetti**

Le diagramme spaghetti permet la représentation des déplacements du personnel dans son environnement de travail. On représente chacun des déplacements par une ligne dessinée sur un plan de la zone de travail. Une fois l'exercice terminé, la multitude de déplacements fait ressembler le croquis final à un horrible amas de lignes, tel un plat de spaghetti ! (85).

Lors de l'optimisation d'un processus par exemple, il peut être important de se concentrer sur les flux principaux pour définir les priorités d'optimisation et pour que chacun puisse réfléchir en conséquence et pas en fonction son interprétation. Un simple diagramme spaghetti permet rapidement et factuellement de clarifier la situation, il peut être utilisé lors de brainstorming (86).

### III.2.3.4.3. Carte de contrôle

Les cartes de contrôle sont un moyen simple et efficace de surveiller les performances d'un processus.

Elles vous indiquent quand un processus est hors de contrôle. Cela signifie que le processus n'est stable et qu'une certaine forme d'action corrective est nécessaire.

Les cartes de contrôle sont une méthode de représentation graphique des données du processus dans l'ordre chronologique. Les principales caractéristiques comprennent une ligne centrale et des limites de contrôle, une limite supérieure et une limite inférieure.

La ligne centrale est la moyenne de performance et les limites indiquent la variation du processus.

Les limites les plus courantes sont basées sur trois (3) écarts types (déviations standard) des données du processus.

La limite supérieure est la moyenne du processus plus + trois (3) (écarts types) et la limite inférieure est la moyenne du processus moins - trois (3) écarts types (87).

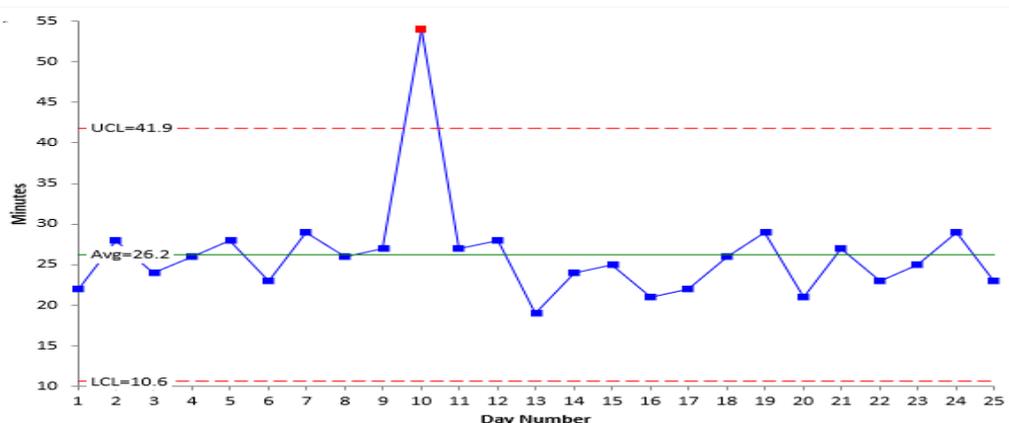


Figure 14: Représentation d'un exemple de carte de contrôle (87).

#### **III.2.3.4.4. Fiche De Dysfonctionnement**

La fiche de dysfonctionnement aide le responsable qualité et les managers à recueillir l'ensemble des dysfonctionnements vécus dans les services. Elle est le support de base qui enregistre les informations pour ensuite les structurer et les analyser.

Cette fiche s'utilise lors des diagnostics internes. Elle assure la participation de chacun. Si, dans un premier temps, la fiche est utilisée en priorité pour recueillir les dysfonctionnements existants, elle est conservée ensuite de manière permanente comme un outil de progrès continu. On parle alors de fiche d'amélioration (72).

#### **III.2.3.4.5. Autres outils d'analyse du fonctionnement**

- ELCOMORE
- Diagramme Matriciel

#### **III.2.3.5. Outils de sécurisation et d'optimisation des processus**

##### **III.2.3.5.1. AMDEC**

L'un des atouts majeurs de l'AMDEC est de détecter les défaillances avant leur apparition, ce qui en fait l'un des meilleurs outils de prévention qui existe. Un autre avantage, probablement tout aussi important, est la prise en compte, très en amont, du client dans le déroulement du processus et de ses défaillances. En effet, une description de l'effet sur le client est décrite pour chaque mode de défaillance potentiel. Ce dernier offre également une explication des « opportunités de défauts » (88).

L'AMDEC est un outil qui permet aussi de trouver les causes des problèmes puis de hiérarchiser les risques encourus. L'existence réelle de ces causes peut être affirmée ou infirmée avec un plan d'expériences.

Le principe de l'AMDEC consiste à confier à un animateur spécialisé une équipe de travail. L'équipe de travail a pour mission de rechercher les causes des problèmes (X) et de les hiérarchiser en termes de fréquence (F ou O pour Occurrence), de gravité (G) pour le client

et de possibilité de détection (D) avant leur survenue en clientèle. Le travail consiste donc à détecter les défaillances des systèmes avant qu'elles n'apparaissent (88).

$$\text{Risque} = F \times D \times S$$

Avec : Fréquence des défaillances : F      Détectabilité : D      Sévérité : S

### III.2.3.5.2. Plan d'expériences (Design of Experiments DoE)

Afin de se démarquer de la concurrence, les entreprises n'ont guère d'autre choix que de repenser constamment leurs produits ou de développer de nouveaux produits pour prendre pied sur d'autres marchés. Cependant, chaque nouveau produit s'accompagne d'un changement dans les processus, ce qui apporte un certain élément de risque.

La conception d'expériences est un outil statistique utilisé pour évaluer l'effet de modifications uniques ou multiples apportées à un processus ou à une conception. Avec ces connaissances, il sera possible de concevoir un produit qui répond aux besoins des clients et respecte ou dépasse les normes de qualité (89).

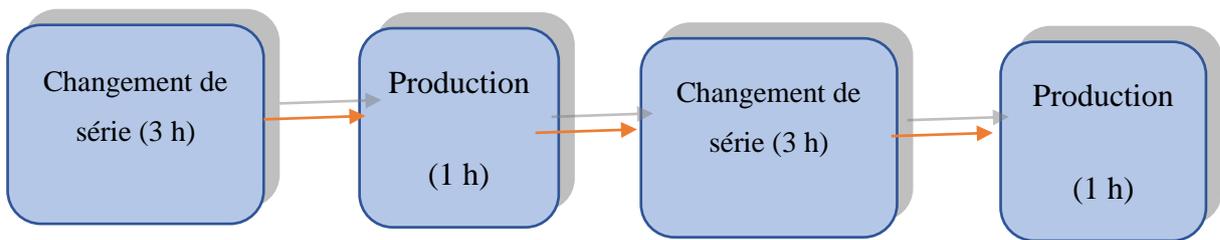
### III.2.3.5.3. SMED

SMED est l'acronyme de Single Minute Exchange of Die, que l'on peut traduire par « changement d'outil en moins de 10 minutes ».

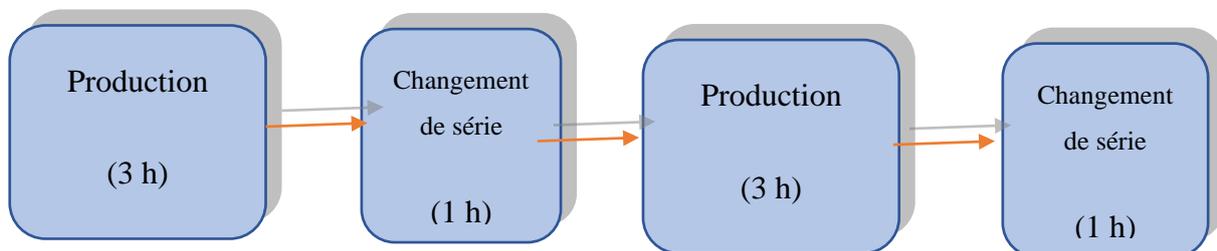
Cette méthode a pour objectif la réduction des temps de changement de série, en appliquant une réflexion progressive qui va de l'organisation du poste à son automatisation.

Le fondement repose sur le fait que lorsqu'on ne se fixe plus de limites, on trouve toujours des solutions. Comme le dit Shigeo shingo lui-même : « en dépit d'une tendance à affirmer que quelque chose ne peut pas être fait, nous trouvons un nombre inattendu de possibilités quand nous nous donnons la peine de penser à la façon dont cela pourrait être fait ».

Un des obstacles principaux à la production par petits lots est le temps de changement de série. Il est en effet difficile d'envisager une production qui correspondrait à la figure suivante :



Mais il est plus facile d'envisager celle de la figure suivante :



Pour travailler en flux tendu passe donc nécessaire de réduire le Temps de changement de séries. C'est l'objectif de la méthode SMED.

La méthode SMED distingue dans un changement de série, deux types d'opérations :

- Des opérations internes (IEO, pour Input Exchange of Die) qui ne peuvent être effectuées que lorsque la machine est à l'arrêt ;
- Des opérations externes (OEO, pour Output Exchange of Die) qui peuvent et doivent être effectuées pendant le fonctionnement de la machine.

Le SMED vise à transformer des IED en OED, C'est le principe le plus efficace de la méthode SMED. Par une meilleure préparation du travail, on transforme des opérations internes en opérations externes (90) (91) (92).

#### III.2.3.5.4. 5S

La méthode 5S permet d'optimiser en permanence les conditions de travail et le temps de travail en assurant l'organisation, la propreté et la sécurité d'un plan de travail.

La méthode 5S est d'origine japonaise. Elle a été créée pour la production des usines Toyota. La méthode 5S est une technique de management qui fait partie de la démarche qualité.

Les 5S proviennent des cinq opérations qui constituent la méthode :

**Tableau II: Présentation de la méthode 5S (93)**

Seiri	Trier, jeter, recycler, archiver, placer les outils de travail selon leur fréquence d'utilisation.
Seiton	Ranger, classer de manière à limiter les déplacements physiques ou le port d'objets lourds, optimiser l'utilisation de l'espace.
Seiso	Nettoyer, réparer.
Seiketsu	Ordonner les documents ou son poste de travail de manière à ce qu'une autre personne puisse s'y retrouver.
Shitsuke	Être rigoureux, appliquer les 4 opérations précédentes et les maintenir dans le temps.

Les 5S ont été inventés pour les ateliers, mais ils s'appliquent aussi bien dans les services et les bureaux.

Appliquer la méthode 5S est bénéfique pour l'entreprise, elle permet d'optimiser le temps de travail, les conditions de travail, les déplacements, indirectement le chiffre d'affaires (93).

#### **III.2.3.5.5. Gemba**

La marche Gemba est un élément essentiel de la philosophie Lean management, Le terme « Gemba » vient du japonais, et il signifie « le vrai endroit ». Dans le Lean

management, « Gemba » est l'endroit le plus important pour une équipe car c'est l'endroit où se passe le vrai travail.

La marche Gemba est un concept développé par Taiichi Ohno, l'objectif majeur est de permettre aux gestionnaires et aux dirigeants d'observer le processus de travail réel, de dialoguer avec les employés, d'acquérir des connaissances sur le processus de travail et d'explorer les possibilités d'amélioration continue.

Une marche Gemba permet aussi de :

- Construire des relations stables avec ceux qui font réellement le travail et créent de la valeur ;
- Identifier les problèmes et prendre des mesures pour atteindre l'amélioration continue beaucoup plus rapidement ;
- Communiquer clairement les buts et les objectifs menant à un engagement accru des employés (94).

#### **III.2.3.5.6. Poka-Yoke**

Poka Yoke signifie « anti-erreur » (mistake proofing). Un « poka » est une erreur involontaire, et « yoke » signifie « empêcher ». Il ne s'agit donc pas de découvrir une erreur involontaire ou de corriger une erreur involontaire à temps pour que le client n'en voie rien.

Plus l'erreur est découverte tard dans le processus, plus les coûts de l'erreur sont importants. Il est donc préférable de signaler la présence d'un problème dès la source. Cependant, la meilleure option est encore de s'assurer que l'erreur ne se reproduise jamais. Une solution Poka Yoke nécessite un changement de paradigme : passer de la détection à la prévention (95).

#### **III.2.3.5.7. VSM (Value Steam Mapping)**

La VSM (Value Stream Mapping) est un outil qui permet de recenser visuellement et en groupe, l'ensemble des activités produites, celles à valeur ajoutée (VA) et celles à non-valeur ajoutée (NVA), nécessaires à la production.

La VSM est également appelée : Chaîne de Valeur, Materials and information flow mapping (Toyota), Cartographie de la Chaîne de Valeurs (CCV).

Assez souvent la VSM est confondue avec le processus qui lui est une représentation statique, alors que la VSM est une représentation fluviale. On entend par fluviale, la représentation d'un flux qui s'écoule : flux de clients, flux d'informations, flux d'une pièce, etc. (96).

#### **III.2.3.5.8. Autres outils de sécurisation et d'optimisation des processus**

- HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point)
- HAZOP (HAZard and OPerability Study)

#### **III.2.3.6. Outils de définition d'un projet**

##### **III.2.3.6.1. SIPOC**

Un diagramme SIPOC est un outil utilisé par une équipe pour identifier tous les éléments pertinents d'un projet d'amélioration des processus avant le début des travaux. Il aide à définir un projet complexe qui peut ne pas être bien défini et est généralement utilisé à la phase de mesure de la méthodologie Six Sigma DMAIC. Il est similaire et lié à la cartographie des processus, mais fournit des détails supplémentaires.

Le nom de l'outil invite l'équipe à prendre en compte les fournisseurs ou suppliers (le « s » dans SIPOC) de votre processus, les entrées ou inputs (le « i ») du processus, le processus (le « p ») que votre équipe améliore, les sorties ou outputs (le « o ») du processus et les clients ou customers (le « c ») qui reçoivent les sorties du processus. Dans certains cas, les exigences des clients peuvent être ajoutées à la fin du SIPOC pour plus de détail (97).

## SIPOC Diagram

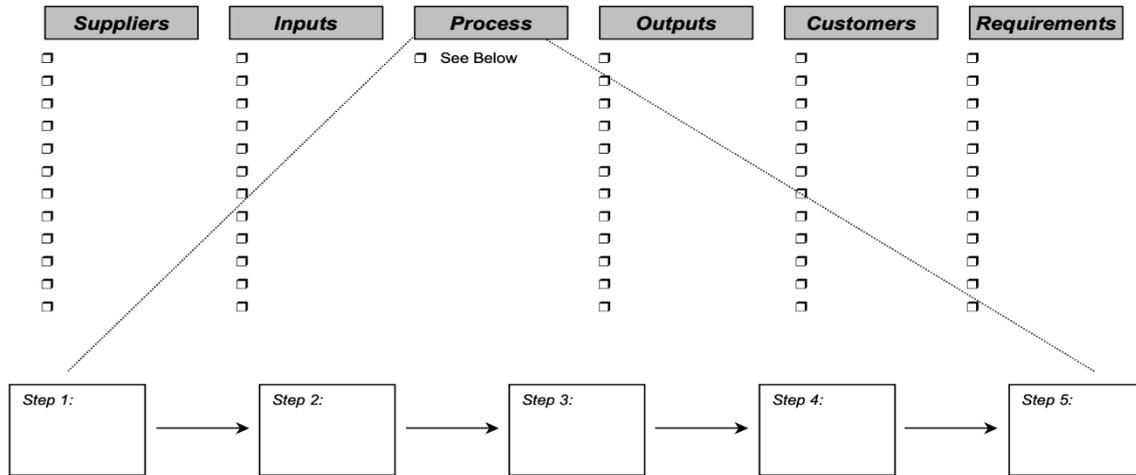


Figure 15: Présentation de l'outil SIPOC (97)

### III.2.3.6.2. SWOT (strengths, weaknesses, opportunities, and threats)

L'analyse SWOT est l'un des outils les plus appliqués dans les entreprises, car elle fournit une vue globale de l'organisation.

La matrice est efficace pour tracer les forces (S) et les faiblesses (O) de l'entreprise ainsi que ses opportunités externes (O) et ses menaces (T) à gérer.

Cela permet d'identifier les problèmes critiques ou les obstacles existant dans le scénario actuel qui affectent l'obtention de résultats positifs.

Ces problèmes peuvent prendre différentes formes, comme la communication, le gaspillage dans la production, l'improductivité d'une équipe, la nécessité d'automatiser les activités, entre autres (98).

### III.2.3.6.3. Charte projet

Elle va être rédigée par le responsable projet qui va mettre par écrit ce qui va être demandé à l'équipe projet et clarifier les points clés comme :

- Justification du projet, les raisons et objectifs à atteindre ;
- La deadline souhaitée ;

- L'ensemble des personnes impliquées dans le projet ;
- Les moyens attribués, le budget accordé (99).

### **III.2.3.7. Outils de mesure de la satisfaction client**

#### **III.2.3.7.1. Enquête De Satisfaction Client**

L'enquête de satisfaction permet de mesurer le niveau de satisfaction des clients. Ces clients sont en effet le seul juge de la qualité fournie. Il s'agit donc de recueillir leur perception, leurs « coups de cœur et leurs coups de griffes ». L'enquête donne la parole au client, elle le met au cœur de l'action qualité.

L'enquête de satisfaction est construite après avoir réalisé une analyse qualitative des besoins à partir d'interviews clients.

Elle débouche sur un mapping client qui va permettre de repérer les pistes d'action prioritaires pour l'entreprise.

L'enquête est également un outil très pertinent pour faire entendre la voix du client dans toute l'entreprise (72).

#### **III.2.3.7.2. Diagramme de KANO**

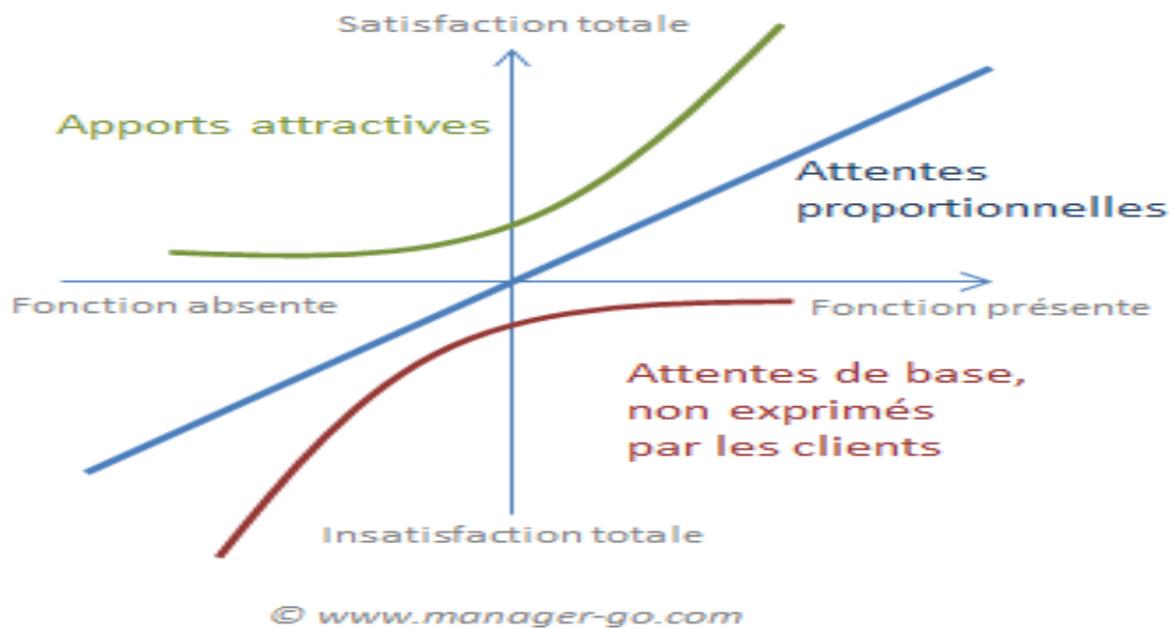
Le diagramme de Kano, outil inventé par le Dr Noriaki Kano au début des années 80 a pour finalité d'évaluer la satisfaction client vis-à-vis de la prise en compte de ses attentes. L'originalité de l'approche réside dans la dissociation de la satisfaction et de la non satisfaction au regard de la présence ou pas de la fonction attendue par le client.

L'analyse donne lieu à 3 positionnements principaux sur la courbe de Kano :

- 1- Les attentes de base : généralement non exprimées, les fournisseurs doivent impérativement les satisfaire pour rester sur le marché ;
- 2 - Les attentes proportionnelles : la satisfaction augmente avec le niveau de performance délivré par la fonction ;

3 - Les attentes attractives : le fournisseur surprend son client avec une fonction à valeur ajoutée qu'il n'attendait pas. Les fonctions vont au-delà des attentes client Un terrain propice à l'innovation.

## Diagramme de Kano



**Figure 16: Représentation du diagramme de KANO (100).**

Le diagramme de KANO permet d'évaluer les attentes des clients grâce au niveau de satisfaction associé ainsi qu'il facilite l'évaluation des produits innovants ou pas (100).

# Partie pratique

## Partie pratique

### 1. Objectifs

Une démarche d'amélioration continue consiste à mettre en œuvre des actions permanentes et durables pour améliorer l'ensemble des processus d'une entreprise en éliminant les défaillances et en renforçant les actifs créateurs de valeur.

Dans les environnements de fabrication de produits pharmaceutiques, il est essentiel de suivre à la lettre les politiques et procédures approuvées, Cependant tout écart par rapport à ces procédures, tout dysfonctionnement, sera déclaré comme une « déviation »

Dans le cadre d'une production, des déviations peuvent survenir, et sachant qu'elles représentent un facteur limitant de la qualité du fait qu'elles sont considérées comme une source de coûts et de gaspillage sans valeur ajoutée à la qualité du produit. De ce fait, la question qui se pose : est-ce-qu'un processus de gestion des déviations et leurs CAPAs associées correctement piloté pourra s'intégrer dans une démarche d'amélioration continue de la qualité ? c'est ce qu'on doit le démontrer dans cette partie pratique toute en utilisant les différentes méthodes et outils d'amélioration continue.

Pour cela on a fixé pour notre travail pratique les objectifs mentionnés ci-dessous :

- ✓ Mettre en pratique les outils d'amélioration continue de la qualité au sein d'un laboratoire pharmaceutique algérien.
- ✓ Formaliser l'étape d'investigation et analyse des causes racines de la gestion des déviations selon les méthodes DMAIC et PDCA.

### 2. Matériels et méthodes

#### 2.1. Présentation du terrain de stage

Notre stage pratique s'est déroulé au sein d'une usine spécialisée dans la production pharmaceutique conformément aux spécifications internationales relatives aux bonnes pratiques de fabrication(BPF), située dans une zone industrielle à l'Est de la wilaya d'Alger, pour la production de médicaments et compléments alimentaires de forme sèche (comprimés

et gélules), et de forme liquide (sirop et suspension buvable) ainsi le conditionnement de certains produits pharmaceutiques hormonaux (Contraceptifs oestro-progestatifs oraux).

Les infrastructures Sont reparties conformément aux réglementations et se subdivisent en :

- Structures de production et technique : qui sont reparties entre les ateliers de production des formes sèches et liquides, le laboratoire de contrôle et les services techniques et de maintenance ;
- Structures de stockage et magasins : disposent de conditions de stockage conformes aux bonnes pratiques de stockage des produits pharmaceutiques ;
- Les structures administratives : regroupent la direction générale et les services administratifs.

En matière de production, le laboratoire dispose d'installations et d'équipements neufs et modernes, répondant aux standards européens. L'unité de production se compose en sous unités :

- Sous unité spécifiquement dédiée aux produits hormonaux (conditionnement).
- Sous unité de fabrication des liquides (sirops et solutions buvables).
- Sous unité de fabrication dédiée aux formes sèches (gélules et comprimés)

Cette entreprise pharmaceutique s'est dotée d'un système assurance qualité fiable, performant, répondant aux normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Le laboratoire de contrôle qualité mis en place par cette entreprise pharmaceutique permet la prise en charge aussi bien des analyses de conformité physico chimiques et microbiologiques, des produits finis fabriqués localement que des intrants. Ce laboratoire bénéficie d'équipements performants et d'un personnel hautement qualifié, à même de maîtriser le processus de contrôle qualité, à différents degrés de fabrication :

- Contrôle microbiologique ;
- Contrôle physico-chimique ;
- Contrôle matières premières ;
- Contrôle microbiologique des fluides ;
- Contrôle de l'environnement ;

- Contrôle des produits finis ;
- Contrôle de la stabilité du produit.

**Note 01 :**

Pour des raisons de confidentialité les responsables du laboratoire pharmaceutique où le stage pratique a été fait ont exigé de ne pas citer ni le nom du laboratoire, ni le nom du produit sur lequel les déviations ont été déclarées, ni la procédure interne détaillée concernant la méthodologie de gestion des déviations, Par conséquent certaines données présentées dans cette partie sont exprimées anonymement.

**2.2. Choix de la Méthode**

Afin de mettre en œuvre l'effort que nous avons fourni et pour donner de la valeur à la longue et enrichissante partie théorique que nous avons réalisée, Nous nous sommes rendus chez le laboratoire pharmaceutique (X) avec une idée initiale qui est de faire une étude du système qualité et la démarche de l'amélioration continue si cette dernière est préalablement présente. Ou, dans le cas contraire, Intégrer un processus d'amélioration continue dans la culture de l'entreprise qui va permettre de progressivement booster la croissance et les performances à tous les niveaux de l'organisation, de réduire les coûts et d'améliorer l'efficacité, un processus qui vise à traquer les diverses sources de gaspillage qui peuvent alourdir le système de production de l'entreprise.

Vue que les déviations représentent un facteur limitant de la qualité du fait qu'elles sont considérées comme une source de coûts et de gaspillage sans valeur ajoutée à la qualité des produits, nous nous sommes penchés vers les déviations et leur traitement comme une des pistes d'amélioration continue de la qualité, et ce en se basant sur des méthodes fiables tel que la DMAIC et le cycle PDCA.

Les déviations feront l'objet d'investigations qui induiront la mise en place d'actions correctives et actions préventives qui permettront d'éviter leurs réapparitions. Ce principe d'actions correctives et préventives dont l'objectif est de rendre plus fiables les produits et les procédés est couramment utilisé sous le vocabulaire CAPA (Corrective Action & Preventive Action, voir les chapitres 1.4 et 1.8 des BPF ANSM).

En complément de ces principes, les BPF exigent une traçabilité des déviations et CAPA afférentes, assurant que les produits mis sur le marché soient passés dans un processus qualité efficace. Ainsi, un produit ne pourra être libéré que si le processus dans lequel il est passé n'a pas subi de déviation ou que dans le cas échéant l'impact de cette déviation ait été évalué et des CAPA aient été mises en œuvre.

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

### **2.3. Procédure de la gestion de déviation du laboratoire pharmaceutique**

La méthodologie de traitement des déviations leurs CAPAs associées peut varier d'un laboratoire pharmaceutique à un autre, au sein de notre terrain de stage cette méthodologie était comme suit :

- Détection de la déviation ;
- Déclaration ;
- Enregistrement de la déviation ;
- Évaluation de la criticité ;
- Classification ;
- Identification de problème ;
- Investigation et recherche des causes racines ;
- Approbation finale ;
- CAPA ;
- Clôture de la déviation ;
- Archivage.

#### **NOTE 02**

Notre traitement des déviations en utilisant les deux (2) méthodes PDCA et DMAIC va commencer à partir de l'étape investigation et analyse des causes racines du processus de gestion de la déviation.

## 2.4. Traitement de la déviation 01 en se basant sur la méthode DMAIC

La méthode DMAIC (Define Measure, Analyze, Improve, Control) est une procédure structurée visant la résolution de problèmes et est utilisée pour les processus d'amélioration de la qualité, elle peut toutefois être utilisée dans le cadre de traitement des déviations et leur CAPAs associées. Nous avons choisi de traiter la première déviation avec la méthode DMAIC pour sa particularité d'être une méthode scientifique basée essentiellement sur l'analyse de données afin d'arriver à des solutions.

### 2.4.1. Description de l'anomalie

Dans notre cas lors de notre stage pratique au niveau du laboratoire pharmaceutique (X), l'une des deux déviations qu'on a essayé de les traiter tous en utilisant des outils d'amélioration continue de la qualité était : Séchage hétérogène avec formation des mottes mouillés à l'intérieur du mélange lors de de l'étape du séchage du produit (x).

Avec produit (x) qui est un produit pharmaceutique de forme sèche (comprimé) associant trois principes actifs et indiqué pour le traitement au cours des rhumes de l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.

La fabrication du produit (x) (comprimé) passe par plusieurs étapes spécifiques à savoir : La pesée, la granulation (humide), Calibrage, compression, suivis des étapes du conditionnement primaire et secondaire.

Lors de la granulation humide (opération de transformation de poudre en agrégat). La liaison entre les particules est réalisée par agglutination à l'aide d'un liquide de mouillage dont la pulvérisation est assurée par une pompe péristaltique intégrée dans le mélangeur-granulateur, suivie d'un séchage.

## 2.4.2. Initiation de la déviation

### 2.4.2.1. Détection et déclaration d'une déviation

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

La personne détectant la déviation à n'importe quel moment d'un processus de fabrication, d'un contrôle ou d'une toute autre activité liée aux BPFs doit :

- ✓ Agir le plus rapidement possible en prenant l'action immédiate qui permet la sécurisation du produit et/ou procédé et de limiter la propagation du problème, (Pour rappel l'action immédiate pour cette déviation était : calibrage du granulé à moitié séché pour homogénéiser le mélange puis re-séchage).
- ✓ Déclarer la déviation à son responsable hiérarchique, et ce dernier doit informer par la suite le département d'assurance qualité.
- ✓ Documenter la déviation (fiche d'enregistrement de la déviation).

### 2.4.2.2. Evaluation de l'impact et classification de la déviation

L'assurance qualité est en charge d'évaluer la déviation aux vues des données présentes. Cette évaluation doit se faire le plus rapidement possible en collaboration avec la personne ou le service détecteur, elle doit amener à un choix en fonction de la criticité du problème, l'évaluation de la déviation fait partie intégrante de l'investigation. Elle se base sur l'AMDEC (voir partie théorique) puisque ce processus de traitement impose de coter la sévérité de l'impact d'une déviation, de sa probabilité d'apparition et de la capacité à le détecter : L'indice de priorité du risque (IPR) =  $S \times P \times D$

La cotation des déviations permet de déterminer leur criticité, selon la criticité on peut classer les déviations en trois classes :

- ✓ Déviation critique : correspond à une déficience d'un produit, d'un système ou d'un service susceptible d'affecter de manière significative la qualité, la

sécurité ou l'efficacité d'un produit ou qui peut engendrer une menace pour la santé.

- ✓ Déviation majeure : correspond à une déviation non critique, qui peut affecter potentiellement la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit, ou la capacité de répondre aux exigences liées aux BPF.
- ✓ Déviation mineure : il s'agit d'un type de déviation qui n'est pas classé comme critique ou majeure, qui impacte potentiellement un système lié aux BPF, une utilité, un équipement, un produit, un composant, un environnement ou de la documentation, mais sans la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit.

### 2.4.3. Investigation

À partir de cette étape qu'on peut vraiment appliquer la méthode DMAIC :

#### ➤ Définir

La phase de définition est l'étape d'identification des défauts existants. Dans cette phase nous pouvons utiliser des outils comme l'outil QQQQCP.

Tableau III : Présentation de l'outil QQQQCP

QUOI ?	<p>Quel est le problème ?</p> <p>De quoi s'agit-il ?</p>
QUI ?	<p>Quels sont les acteurs ?</p> <p>Qui a détecté le problème ?</p>
OÙ ?	<p>Où cela se passe-t-il ?</p> <p>Dans quel service ?</p> <p>Sur quel équipement ?</p>

QUAND ?	Quand cela s'est-il passé ?
COMMENT ?	Dans quelles circonstances ? De quelle manière cela se produit-il ?
POUQUOI ?	Quelles sont les causes du problème ?

### ➤ Mesurer

La phase de mesure vise à évaluer et à comprendre l'état actuel du processus. Dans cette phase, les données sont collectées afin d'identifier ce qui devrait normalement se passer sur le processus et d'autre part, collecter les données sur ce qui s'est réellement passé avant la détection de l'anomalie.

Un excellent outil qu'on va utiliser pendant cette étape qui est « la marche Gamba » (voir partie théorique), dont le but est d'aller consulter le vrai endroit où le problème se produit ou bien là où la déviation a été détectée.

La marche Gemba permet de mieux comprendre ce qu'il s'est passé et d'identifier les problèmes plus rapidement, elle peut aussi être couplée à l'interview des opérateurs.

Autre outil peut être utilisé lors de l'étape Mesurer : le gap analyse (voir partie théorique).

### ➤ Analyser

La phase d'analyse vise à déterminer les relations de cause à effet dans le processus et à déterminer les différentes sources de variabilité. En d'autres termes, dans cette phase, l'analyse déterminera les causes potentielles d'un défaut et des problèmes de qualité qui se produisent. Dans cette phase, nous allons utiliser certains outils, tels que le Brainstorming, le diagramme d'Ishikawa et les 5 Pourquoi.

## La mise en place du CAPA

C'est ce que peut correspondre aux étapes (**Améliorer**) pour la définition et l'implémentation des solutions et (**Contrôler**) pour la partie mesure de l'efficacité, de la démarche DMAIC.

### ➤ **Améliorer**

Actions correctives et préventives :

Comme pour découvrir les causes potentielles d'un problème, on va utiliser l'outil brainstorming pour rechercher les meilleures solutions d'un problème.

Suite à une séance de brainstorming, il est capital d'utiliser d'autres outils comme le vote pondéré pour sélectionner les meilleures solutions.

Après la mise en place des différentes actions correctives et préventives qui auront été sélectionnées lors de l'étape précédente, ces actions doivent faire l'objet d'un suivi périodique de leur efficacité.

### ➤ **Contrôler**

Cette étape vise la mesure de l'efficacité des CAPA mises en œuvre.

Les CAPA n'ont pas un effet immédiat sur l'efficacité du processus. Elles doivent faire partie d'un système de management plus large. Ce dernier intègre une gestion d'indicateurs clés (KPI : Key Performance Indicators) associé à une bonne connaissance des Bonne Pratique de fabrication (BPF).

Définition du KPI :

Il s'agit d'un acronyme de Key Performance Indicator, ce qui signifie en français : Indicateur clé de la performance. Les indicateurs clés de performance aident l'entreprise à poursuivre ses objectifs avec succès. Dans l'industrie pharmaceutique, l'objectif est souvent de garantir la bonne santé des patients tout en restant rentable.

Dans le cas général, Dans une industrie pharmaceutique, les KPI de qualité les plus courants étaient les lots rejetés, suivis du nombre de plaintes, de défauts de produit et d'écarts.

## 2.5. Traitement de la deuxième déviation selon le cycle PDCA

### 2.5.1. Description de l'anomalie

Lorsque des produits sont exposés à une température et/ou une humidité relative inadéquate, leur qualité ne peut plus être garantie. Ceci est encore plus important pour les industries pharmaceutiques, d'où la grande importance du contrôle de ces deux paramètres dans les locaux de fabrication, du conditionnement, du contrôle, et du stockage des médicaments, et est strictement réglementée dans l'industrie pharmaceutique.

Cependant les thermo-hygromètres constituent un bon instrument pour surveiller la température et l'humidité relative car ils permettent d'enregistrer des données relatives à ces deux paramètres avec une fréquence préalablement déterminée.

La deuxième déviation rencontrée au sein du laboratoire pharmaceutique (X) était une absence de données d'enregistrement relatives à la température et l'humidité d'une durée de quatre jours, et ce dans le local d'échantillonnage du laboratoire de contrôle qualité.

Selon le cycle PDCA de Deming, Le processus d'amélioration continue se réalise en quatre étapes : planifier et identifier les produits et les processus à améliorer à l'aide d'outils adaptés, - réaliser et mettre en place les actions, - évaluer l'efficacité des actions engagées et le bouclage des processus, - agir et/ou réagir en fonction des résultats obtenus, Cet ensemble d'actions « tourne » en spirale montante et c'est ainsi qu'on a choisi cette méthode pour le traitement de la deuxième déviation du fait de son agencement logique et qu'elle permet d'assurer un traitement de déviation en boucle intégrant une politique d'amélioration continue.

### 2.5.2. Investigation

#### ➤ Plan (planifier)

Le traitement de l'anomalie commence par une étape Plan, cette étape de planification permet en premier lieu de définir le problème par l'utilisation l'outil QQQQCP, dont but est la collecte exhaustive et rigoureuse de données.

Une fois la problématique étant définie précisément, on peut passer à chercher la ou les causes racines, pour aller trouver les causes profondes d'un problème on se base sur l'outil 5 Pourquoi, ainsi que l'outil complémentaire : l'arbres des causes.

La phase de définition des CAPA est le pivot de cette démarche car de la pertinence des moyens déployés pour définir et mettre en œuvre les CAPA dépend la performance des résultats ainsi que l'éventuelle redondance ou non de la déviation.

« Une cause bien identifiée est une CAPA bien définie, Quant à sa performance, ça dépend des moyens qu'on y met ».

Après l'obtention des causes racines, on doit proposer des solutions possibles et cela se fera grâce à l'utilisation de l'outil brainstorming. Et pour clôturer cette étape nous réaliserons un vote pondéré pour sélectionner les solutions à retenir.

#### ➤ **Do (réaliser)**

Une fois le plan d'action sera approuvé, il revient à l'équipe de déployer les ressources nécessaires et mettre en œuvre toutes les opérations correctives et préventives mentionnées dans ce plan d'action.

#### ➤ **Check (vérifier)**

C'est l'une des étapes les plus importantes qui définissent le concept de PDCA, elle correspond au contrôle des actions réalisées dans l'étape précédente et analyser les résultats obtenus pour voir si cela correspond bien à ce qui a été prévu.

L'efficacité des CAPA est évaluée grâce à des indicateurs de suivi des CAPA qui constituent avec l'audit CAPA un support incontournable dans cette démarche vers la performance.

#### ➤ **Act (Agir/Réagir)**

Dernière étape visant à ajuster les écarts ou dans le cas contraire trouver une nouvelle amélioration. Si les objectifs ne sont pas atteints il faut identifier les causes de non performance.

### 3. Résultats

#### 3.1. Déviation 01

Comme précédemment expliquée l'application de la méthode DMAIC sur la déviation 1 a généré les résultats suivants :

- **Définir** : l'outil QQQQCP.

Tableau IV : Application de l'outil QQQQCP sur la première déviation

QUOI ?	Séchage hétérogène avec formation des mottes mouillées à l'intérieur du mélange.
QUI ?	Operateur de production
OÙ ?	Local de fabrication forme sèche
QUAND ?	Lors de l'étape du séchage
COMMENT ?	Par l'observation des mottes dans le sécheur GIBLET pendant le séchage
POUQUOI ?	À cause du mouillage manuel mal fait au lieu de l'utilisation de la pompe péristaltique.

- **Mesurer**

Dans le but de collecter un maximum de données concernant cette déviation, on s'est déplacé vers le local de fabrication forme sèche (là où la déviation a été détectée) et on a discuté avec les opérateurs (la marche Gemba + Interview des opérateurs) :

C'est ce qui nous a permis de comprendre que les opérateurs ont procédé à un mouillage manuel au lieu de l'utilisation de la pompe péristaltique pour le mouillage. Pour revenir à l'utilité de la pompe péristaltique du mélangeur granulateur vortex 250 il faut rappeler que cette dernière permet la pulvérisation de la solution du mouillage sur le mélange des matières premières lors de l'étape de granulation proprement dite.

- **Analyser**

Le Brainstorming :

Une séance de brainstorming était par la suite programmée afin de générer un maximum d'idées (causes possibles) et pour ne pas oublier aucun facteur contribuant qui peut avoir une relation avec la déviation. Parmi les causes possibles proposées :

- Humidité et/ou température du local non respectée (hors limites) ;
- Conditions de stockage des MP non adéquates ;
- Solution de mouillage non adéquate ;
- MP non conforme ;
- Mouillage mal fait ;
- Procédure non respectée ;
- Arrêt de la pompe péristaltique du mélangeur ;
- Anomalie du fonctionnement du CTA ;
- Anomalie du fonctionnement du mélangeur granulateur sécheur vortex 250.

Ensuite et grâce à un diagramme d'Ishikawa on a pu classer l'ensemble des idées proposées (les causes possibles) en familles (voir figure 18) et repérer les causes les plus probables, les causes probables ont été sélectionnées par un vote.

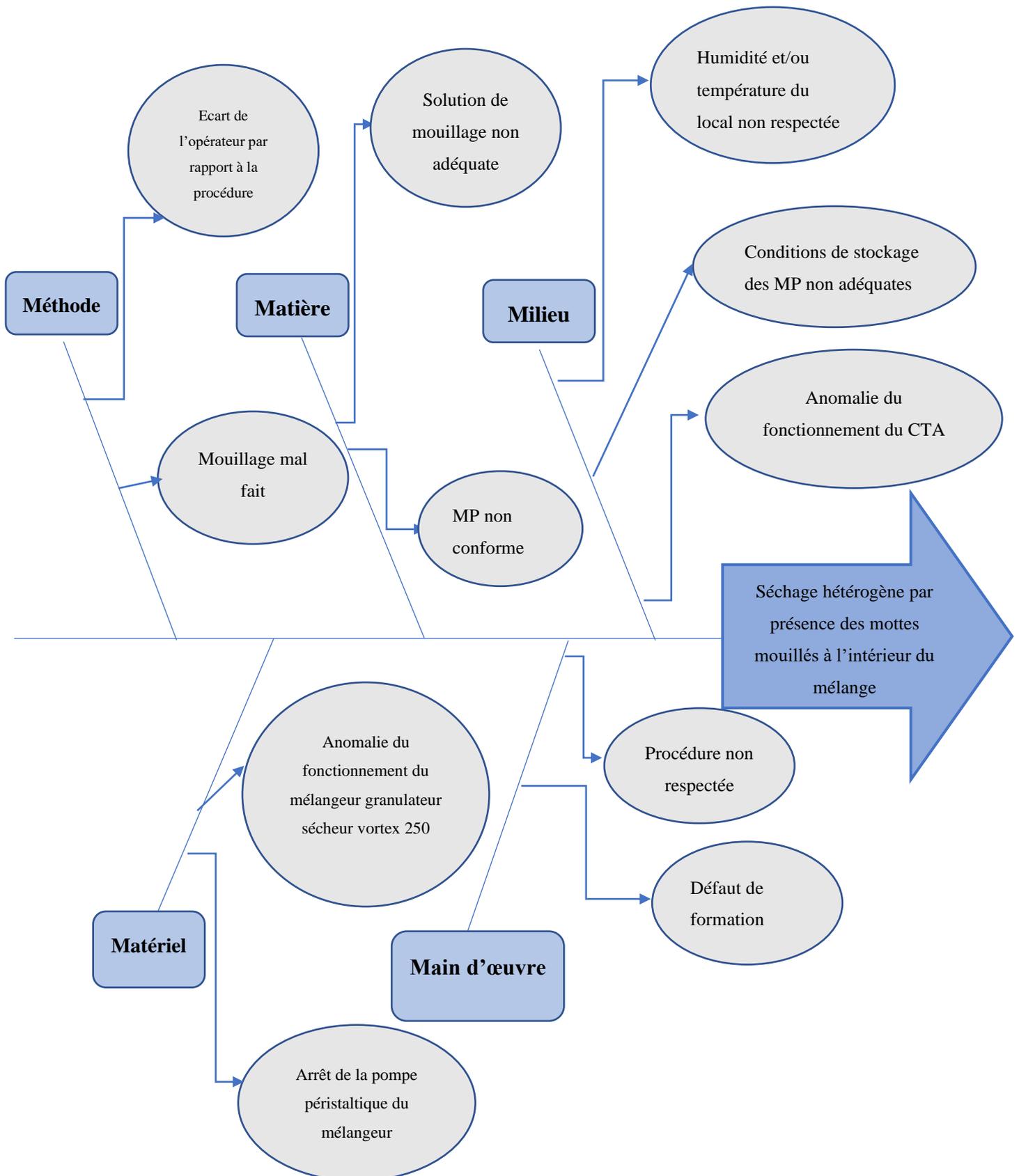


Figure 17: exemple d'un diagramme d'Ishikawa (cas pratique de la 1 ère déviation).

Pour déterminer la cause racine, nous avons utilisé aussi l'outil 5 pourquoi qui a donné les résultats suivants :

Pourquoi séchage non homogène et formation de mottes mouillés à l'intérieur du mélange ? → À cause de l'étape de mouillage mal faite.

Pourquoi étape de mouillage mal faite ? → Suite à l'emploi d'une méthode de mouillage manuel (mouillage manuel mal fait) au lieu de l'utilisation de la pompe péristaltique pour le mouillage du mélange (cause réelle validée).

Pourquoi mouillage manuel ? → par arrêt volontaire de la pompe péristaltique suite aux faux alertes du système automatique du mélangeur granulateur vortex 250.

Pourquoi les faux alertes du système automatique du mélangeur granulateur vortex 250 ? → À cause de l'expiration de la durée de vie du système automatique du mélangeur granulateur vortex 250 (cause racine).

### **La mise en place du CAPA :**

- **Améliorer :**

Lors de la séance de brainstorming les solutions proposées sont :

- A. L'installation d'un nouveau système automatique pour le mélangeur granulateur vortex 250.
- B. Veiller sur maintenance préventive du granulateur et le respect délai de cette dernière.
- C. Annulation du rôle du système automatique du granulateur et passage à la commande principale.

Le vote pondéré :

**Tableau V: Application de l'outil vote pondéré sur la déviation 01**

Personnes Idées	A	B	C	D	TOTAL
Idée n°1	3	3	3	2	11
Idée n°2	1	2	2	1	6
Idée n°3	2	1	1	3	7

**Résultat du vote :**

C'est la proposition n° 1 qui obtient le plus de points. Donc la solution idéale c'est l'installation d'un nouveau système automatique pour le mélangeur granulateur vortex 250 (action corrective).

Et comme actions préventives on peut citer :

- Faire un bilan annuel sur l'état de l'ensemble des équipements utilisés ;
- Avoir des équipements et des pièces de rechange en cas de pannes ;
- Enrichir la formation du personnel sur les équipements utilisés.

**Contrôler :**

Comme paramètres choisis pour suivre l'efficacité des actions correctives et préventives mises en place on va citer :

- Le nombre de pannes (ou de faux signaux) du mélangeur granulateur vortex 250 ;

- Lead time : cycle de production du produit (x).

### 3.2. Déviation 02

- **Plan (planifier) :**

En appliquant l'outil QQQQCP pour définir le problème rencontré :

**Tableau VI : Application de l'outil QQQQCP sur la déviation 02**

QUOI ?	Absence de données d'enregistrement de la température et l'humidité
QUI ?	Responsable métrologie
OÙ ?	Local échantillonnage laboratoire CQ
QUAND ?	Le jour de la vérification des relevés
COMMENT ?	Apparition du signe END sur l'enregistreur signifiant l'arrêt de l'enregistrement
POUQUOI ?	Arrêt de l'enregistreur thermo-hygromètre Testo

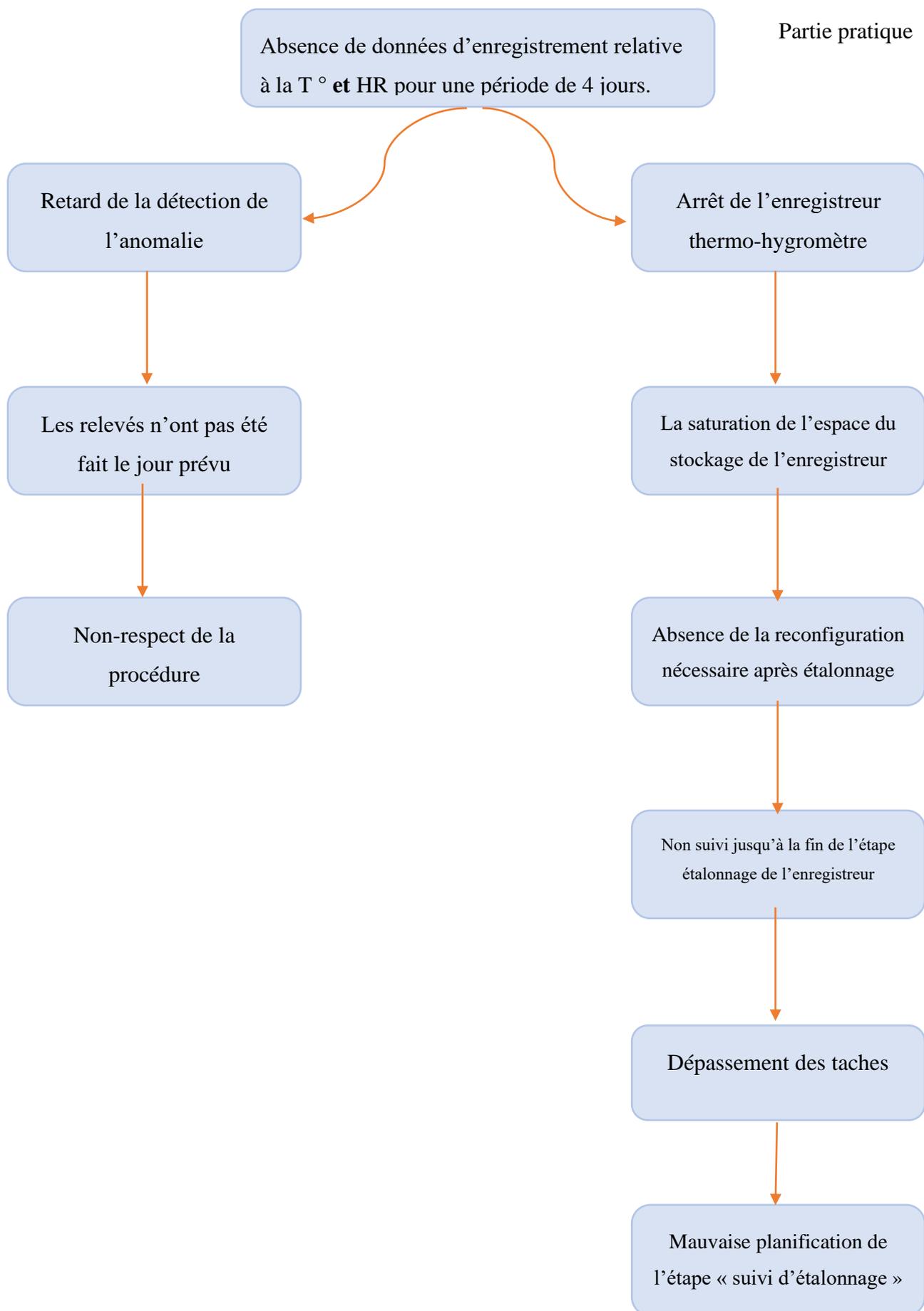
Ensuite, une fois qu'on termine de décrire précisément le problème, on peut passer à la recherche des causes racines en utilisant des outils comme les 5 pourquoi et l'arbre des causes.

- Pourquoi absence de données d'enregistrement de la température et l'humidité relative ? → À cause de l'arrêt de l'enregistreur Testo.
- Pourquoi arrêt de l'enregistreur Testo ? → À cause de la saturation de l'espace du stockage de l'enregistreur Testo.

- Pourquoi la saturation de l'espace du stockage de l'enregistreur Testo ? → Par absence de la reconfiguration nécessaire après étalonnage de l'enregistreur Testo.

Explication : en temp normal l'enregistreur Testo fait des enregistrements chaque 15min mais lors de l'étalonnage la fréquence d'enregistrements doit être augmentée à une/min pendant deux heures, et vue que la vérification des relevés par le responsable métrologie se fera chaque semaine, donc y'a pas assez d'espace de stockage pour une semaine avec cette haute fréquence d'enregistrement.

- Pourquoi l'absence de la reconfiguration nécessaire après étalonnage de l'enregistreur Testo ? → Le non suivi jusqu'à la fin de l'étape étalonnage de l'enregistreur Testo par le responsable métrologie.
- Pourquoi le non suivi jusqu'à la fin de l'étape étalonnage de l'enregistreur Testo par le responsable métrologie ? → par dépassement des taches.
- Pourquoi dépassement des taches ? → À cause de la mauvaise planification de l'étape « suivi d'étalonnage » par présence de plusieurs prestations à la fois (deux qualifications + étalonnage).



**Figure 18: Représentation de l'arbre des causes de la deuxième déviation.**

Donc les causes racines sont :

- La mauvaise planification de l'étape « suivi d'étalonnage » par présence de plusieurs prestations à la fois (deux qualifications + étalonnage).
- Le non-respect de la procédure (ce qui a entraîné un retard de la détection de l'anomalie).

Une fois que les causes racines ont été déterminées une séance de brainstorming a été programmée pour envisager les solutions possibles, voici quelques-unes :

- Faire une procédure du suivi de l'étape étalonnage des enregistreurs ;
- Sensibilisation du prestataire et le département métrologie sur l'importance de faire compléter l'étalonnage jusqu'à la fin et inclure la reconfiguration des enregistreurs ;
- Faire un Check-list suivi d'étalonnage ;
- Implémenter un système d'alarme en cas d'arrêt de l'un des enregistreurs ;
- Sensibilisation et formation du personnel sur les différents équipements pour éviter toute sorte de mauvaise utilisation des équipements ;
- Meilleure planification des prestations selon la capacité de département métrologie/qualification pour un suivi optimal des prestations (réception d'un seul prestataire par jour) ;
- Formation du personnel sur le fonctionnement des enregistreurs ;
- Sensibilisation du personnel sur l'importance du respect des procédures.

Après le vote pondéré, nous avons élaboré le plan d'action suivant :

#### **Actions correctives :**

1. Sensibilisation du prestataire et le département métrologie sur l'importance de faire compléter l'étalonnage jusqu'à la fin qui inclue la reconfiguration des enregistreurs.
2. Meilleure planification des prestations selon la capacité de département métrologie/qualification pour un suivi efficace des prestataires (Réception d'un seul prestataire par jour).
3. Sensibilisation du personnel sur l'importance du respect des procédures.

**Actions préventives :**

1. Implémenter un système d'alarme en cas d'arrêt de l'un des enregistreurs.

Formation du personnel sur le fonctionnement des enregistreurs.

2. Sensibilisation et formation du personnel sur les différents équipements pour éviter toute sorte de mauvaise utilisation des équipements (les enregistreurs à titre d'exemple).

- **Do :**

Dans cette étape nous devrions mettre en place le plan d'action qu'on a proposé dans l'étape précédente, l'implémentation resterait une étape importante et incontournable et on aurait aimé la faire mais malheureusement le temps nous était compté et les conditions ne nous avaient pas permis de la réaliser, c'est pour cela qu'on laisse le soin à l'entreprise de voir s'il y a une opportunité de la réaliser.

- **Check (vérifier) :**

Pour évaluer l'efficacité du plan d'action, on a proposé à l'entreprise comme indicateur de performance : Le nombre de récurrence de l'anomalie 02 par an, ainsi qu'un audit CAPA.

- **Act (Agir/Réagir) :**

Vue que cette étape dépend des résultats obtenus après implémentation du plan d'action, et du fait de la longue durée qu'un cycle PDCA demande pour arriver à cette phase, ça n'a pas été possible d'arriver à suivre cette étape et son exécution.

**4. Discussion**

Dans notre travail, nous avons traité deux déviations en appliquant deux méthodes d'amélioration continue qui entaient : DMAIC et PDCA ainsi que des outils simples appliqués dans les différentes étapes des deux méthodes.

Nous avons choisi cette piste-là après avoir analysé la documentation liée à la gestion des déviations et nous avons apprécié que la phase investigation (et du coup tout ce qui suivait) était en quelque sorte ouverte et nécessitait une structuration tandis que le choix des méthodes PDCA et DMAIC revenait au fait que ces dernières étaient parfaitement exploitables pour cadrer le processus de traitement des déviations.

Les résultats obtenus ont en effet montré que lorsqu'une investigation est bien formalisée peut nous emmener vers des causes racines plus justes et plus précises C'est ce qu'on avait démontré dans la déviation 1 : les chargés d'assurance qualité ont estimé que le mélange non homogène résulte de l'arrêt de la pompe péristaltique alors que de notre part, la méthodologie DMAIC nous a permis d'approfondir jusqu'à arriver au fait que le problème venait de l'expiration de la durée de vie du vortex. Dans la déviation 2, la démarche en place à seulement traité l'arrêt de l'enregistreur de la température et de l'humidité alors que la méthodologie PDCA nous a permis de la traiter en additionnant le fait que l'arrêt n'a pas été détecté plus tôt.

Parmi nos contributions, on peut noter aussi l'utilisation d'une panoplie de nouveaux outils tel que : AMDEC ; GEMBA ; le vote pondéré et l'arbre des causes en plus des méthodes PDCA et DMAIC et des indicateurs de performance que le laboratoire pharmaceutique pourra exploiter. Ces outils-là, n'étaient pas tous utilisés préalablement par cette industriel et leur exploitation pourrait se ramifier à de diverses variétés qui permettent d'élargir notre vision et voir nos problèmes sous des angles différents et par conséquent trouver des solutions meilleures.

Mais, en contrepartie, on peut juger que les résultats obtenus étaient insuffisants puisqu'on n'était pas arrivé à implémenter nos actions correctives et préventives et évaluer leur efficacité. Cette insuffisance est due en très grande partie au manque cruel du temps puisque les méthodes PDCA et DMAIC demandent beaucoup de temps pour être mises en place et ne donnent pas leurs résultats de manière momentanée. De plus, le fait que l'amélioration continue soit un travail multi disciplinaire et exige les efforts de tout le personnel à tous les niveaux a un peu freiné notre élan. En effet, bien que les membres du laboratoire pharmaceutique X étaient accueillants, bienveillants, nous ont beaucoup appris et sans eux cette partie pratique n'aboutirait pas, ceci n'était pas suffisant au regard de la complexité de notre thème de travail qui nécessite un plus grand engagement et plus de temps.

On aurait aimé aussi la présence préalable d'une démarche amélioration continue mise en place pour exploiter au maximum les perspectives de l'amélioration continue et une application plus diversifiée de ses outils et méthodes.

Malgré le fait qu'elle soit une piste non négligeable et une opportunité pour les entreprises pour s'améliorer, la gestion des déviations n'est qu'une petite partie apparente d'un immense iceberg qu'est l'amélioration continue et ne se limite pas à cela, et peut être appliquée à tous les secteurs qui composent l'industrie pharmaceutique et nécessite l'implication de tout le monde. Ce n'est pas qu'une démarche à suivre ou une collection d'outils à utiliser. C'est une philosophie et une culture qui doit être répondue et inculquée à toutes les personnes concernées. A notre niveau, nous avons essayé de transmettre ce que nous avons appris concernant ce sujet et nous avons veillé à la sensibilisation de tous ceux que nous avons côtoyé au sein de cette industrie en espérant avoir contribué un minimum à une éventuelle mise en place d'une démarche amélioration continue plus structurée.

Il y a aussi le facteur du choix des deux déviations, leur nature exigeait et demandait d'être traité avec les outils que nous avons utilisés et le fait que les données à utiliser étaient majoritairement qualitatives, cela nous a empêché d'utiliser les outils statistiques qui sont très intéressants et nous aurait permis de mettre en avant d'une meilleure manière ce que nous avons abordé dans notre partie théorique. Bien que les déviations traitées soient majeures, traiter une déviation plus critique, montrer le degré de sa détectabilité et ses répercutions nous aurait permis de mettre sous les projecteurs la valeur de l'utilisation de nos outils.

En comparant notre travail à celui de Clément Bourdois dans sa thèse : Management de la qualité et amélioration continue : application à l'augmentation de la robustesse des nettoyages manuels (soutenu publiquement le 01 décembre 2014, université d'Angers - UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé, dans le cadre du diplôme d'état de docteur en pharmacie ), on peut remarquer une similarité qui est : améliorer la documentation existante en s'appuyant sur la méthode PDCA, néanmoins, il avait initié son travail par former le personnel sur cette méthode. On peut remarquer aussi qu'il a utilisé la méthode PDCA dans des cadres différents. En effet puisque on l'avait utilisé pour formaliser une étape d'investigation tandis que lui il l'a exploité pour améliorer les nettoyages manuels et cela montre la polyvalence de cette méthode qu'est la roue de Deming.

Quand on compare notre travail à celui d'Arthur Polleux dans sa thèse intitulée : Des outils de l'amélioration continue à la culture de l'excellence opérationnelle au sein d'un atelier de fabrication de formes sèches (Soutenue publiquement le 13 octobre 2016, université DE Picardie Jules Verne – UFR Pharmacie , dans le cadre du diplôme d'état de docteur en pharmacie) ,on trouve que la méthode DMAIC est un outil très intéressant pour structurer un processus (puisque nous l'avons exploité pour la formalisation de l'investigation du processus de gestion des déviations tandis que lui, il l'a utilisé pour structurer la gestion d'un projet qu'est l'optimisation des changements de série d'une presse à comprimer et ça a contribué dans les deux cas à une satisfaction au niveau des résultats .

Il ne faut pas négliger aussi que les méthodes utilisées comprennent des limites, on peut en citer : leur complexité et la difficulté qu'on peut avoir en les mettant en place, le manque de suivi puisqu'après avoir été implémenté l'engouement disparaît petit à petit et ça pourrait mener à un retour à la case départ. On peut citer le fait que la nature de l'être humain est peureuse et réfractaire à l'égard du changement, et le manque de connaissance vis à vis de la culture du progrès constant peut le pousser à voir l'application de ces méthodes comme des taches supplémentaires.

## CONCLUSION

L'entreprise se doit de connaître ses forces et faiblesses pour avancer en particulier dans un environnement où le marché est très concurrentiel. C'est ce qui explique cette recherche de l'excellence où les personnes vont de plus en plus aller vers les problématiques et les voir comme des sources d'améliorations.

Construire une culture d'amélioration continue au sein d'une entreprise n'est pas quelque chose à prendre à la légère, cela prend du temps, on parle d'une approche ou d'une amélioration par étapes. Comprendre les enjeux et les objectifs de cette démarche est primordial et chacun doit en être conscient avant de se lancer dans un projet d'amélioration. Pour réussir, vous devez : développer des talents, acquérir de nouvelles compétences d'analyse de problèmes et des connaissances sur les équipements et les processus. C'est une chose difficile à transmettre car l'émergence de nouvelles tâches est considérée comme une nouvelle charge de travail, c'est pourquoi on parle d'évolution des managers et d'évolution des pratiques managériales qui tendent à l'accompagnement plutôt qu'à l'autorité passée, Une vraie réconciliation se crée dans la santé de l'équipe. Cette façon de voir les choses n'est pas encore répandue en Algérie, c'est pour cela que nous devons adopter une culture complètement différente, dont la communication et le sens de l'amélioration continue sont très importants.

Ce besoin de s'appuyer sur l'amélioration continue s'est imposé progressivement, au fur et à mesure des évolutions dans le domaine de la qualité et des exigences associées instaurées par les différentes normes et réglementations applicables. Les autorités ne demandant qu'un objectif de résultat, les moyens mis en œuvre pour mener les différentes phases du système par les entreprises sont multiples.

Le processus de la gestion des déviations est l'une des multiples opportunités d'accomplir l'amélioration continue. Elle se caractérise par le fait qu'elle soit complexe et se déroule en plusieurs phases : détection du problème, investigation des causes racines et plan d'actions. Des outils amélioration continue de la qualité de base ou complexes sont très utiles pour traiter ces phases. Et c'est ce que nous avons démontré par le biais du traitement de deux (2) déviations qualité par utilisation de deux (2) méthodes différentes DMAIC et PDCA

qui ont abouti à la formalisation de l'étape investigation. Ce processus se déroule dans les meilleures conditions si un personnel compétent est impliqué, une documentation pertinente est associée. Une bonne communication et l'utilisation d'indicateurs sont indispensables.

Enfin, L'amélioration continue est un moyen de répondre à ces exigences par le biais d'outils et surtout du travail en groupe pluridisciplinaires. Les gains obtenus pourront ainsi être réinvestis dans la R&D. Comme nous l'avions vu dans cette étude, il s'agissait bien plus que d'une simple utilisation d'outils, on parle de culture et de changer une façon de penser depuis la direction de l'entreprise jusqu'aux employés sur chaîne.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- (1) Buisine L. La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ? [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2016 [cité 30 juill 2022]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731751>.
- (2) Haleem RM, Salem MY, Fatahalla FA, Abdelfattah LE. Quality in the pharmaceutical industry – A literature review. Saudi Pharmaceutical Journal. oct 2015;23(5):463-9.
- (3) A history of the pharmaceutical industry - [Internet]. [Cité 14 sept 2022]. Disponible sur: [https://pharmaphorum.com/r-d/a\\_history\\_of\\_the\\_pharmaceutical\\_industry/](https://pharmaphorum.com/r-d/a_history_of_the_pharmaceutical_industry/).
- (4) Taylor D. The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development. 2015;1-33.
- (5) Nioré J. L'histoire de la pharmacie. 6 sept 2019;79.
- (6) L'histoire de la pharmacie [Internet]. POD. [Cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pod.fr/acheter-vendre-officine-pharmacie/l-histoire-de-la-pharmacie/>.
- (7) Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. [Cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medecale-vue-d-ensemble/31-qu-est-ce-qu-un-medicament>.
- (8) Journal officiel , loi 18-11 de 2018 relative à la protection et à la promotion de la santé article 208.
- (9) Khurmi Y. ISO Certification for Pharmaceutical Industry [Internet]. E-Startup India. 2021 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-startupindia.com/learn/iso-certification-for-pharmaceutical-industry/>.

- (10) Frolovs G. Pharmaceutical Quality Management System (QMS) [Internet]. SimplerQMS. 2021 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.simplerqms.com/pharmaceutical-quality-management-system/>.
- (11) Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.anpp.dz/historique.html>
- (12) Webofpharma .com/p/pharmacopoeia.html - قائمة بدساتير الأدوية العالمية List of Pharmacopoeia <https://pharmaeducation.net/list-of-pharmacopoeia/> <https://pharmaeducation.net/list-of-pharmacopoeia/> | Facebook [Internet]. [Cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.facebook.com/small.ind/photos/a.668920789876024/4560364900731574/>.
- (13) Larousse É. Hippocrate - LAROUSSE [Internet]. [Cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Hippocrate/123966>.
- (14) Claudius GALIEN (131- 201) [Internet]. [Cité 14 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/galien\\_claude.html](https://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/galien_claude.html).
- (15) L'apothicaire, l'ancêtre du pharmacien moderne [Internet]. [Cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://ici.radio-canada.ca/ohdio/premiere/emissions/aujourd-hui-l-histoire/segments/entrevue/75176/apothicaire-pharmacien-remedes-medicaments-medecine-gilles-barbeau>.
- (16) The evolution of the pharma industry: From reactive to disruptive [Internet]. [Cité 14 sept 2022]. Disponible sur: [https://manufacturingchemist.com/news/article\\_page/The\\_evolution\\_of\\_the\\_pharma\\_industry\\_From\\_reactive\\_to\\_disruptive/157976](https://manufacturingchemist.com/news/article_page/The_evolution_of_the_pharma_industry_From_reactive_to_disruptive/157976).
- (17) Diagne CI. Pharmacie nationale d'approvisionnement (Pna): le valium injectable en rupture depuis deux mois [Internet]. Chroniques.sn. 2019 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://chroniques.sn/actualites/pharmacie-nationale-dapprovisionnement-pna-le-valium-injectable-en-rupture-depuis-deux-mois/>.
- (18) Limited A. Molécule de Captopril. Il s'agit d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un inhibiteur de l'ECA, utilisé dans le traitement de l'hypertension, de l'hypertension artérielle. Papier pa Image Vectorielle Stock - Alamy [Internet]. [Cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.alamyimages.fr/molecule-de-captopril-il-s-agit-d-un->

inhibiteur-de-l-enzyme-de-conversion-de-l-angiotensine-un-inhibiteur-de-l-eca-utilise-dans-le-traitement-de-l-hypertension-de-l-hypertension-arterielle-papier-pa-image434138109.html.

(19) AncientEgyptianEbersMedical Papyrus by Science Source | Egyptmuseum, Ancientegypt art, Life in ancientegypt [Internet]. Pinterest. [Cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pinterest.com/pin/ancient-egyptian-ebers-medical-papyrus-by-science-source--498914464951149704/>.

(20) Lizleafloor. (Page consultée le 21/06/2021). AncientOrigins, [En ligne]. <http://www.ancientorigins.net/artifacts-ancient-writings/4000-year-old-ancient-babylonian-tablet-oldest-complaint-020313>.

(21) Codlor. (Page consultée le 03/09/2017). Qualité > Infos techniques et pratiques, [En ligne]. [http://www.codlor.com/aff\\_page.php?page=3](http://www.codlor.com/aff_page.php?page=3).

(22) Au cœur de l'iso 9001 :2015, marc bazinetDori Nissan, Jean-Marie Reilhac, afnor édition 2015.

(23) 14.É. Larousse, « Définitions : qualité - Dictionnaire de français Larousse ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%C3%A9/65477>. [Consulté le : 11- 07-2022].

(24) Patrice Tremblay, Mesurer la satisfaction et les attentes des clients, éd. Centre d'Expertise des Grands Organismes, Septembre 2006, P. 12.

(25) J.-C. Liekendaël, « La qualité de service à la STIB, facteur de mobilisation et de progrès », Pyramides. Revue du Centre d'études et de recherches en administration publique, no 5, p. 217 224, janv. 2002.

(26) J.-C. Liekendaël, « La qualité de service à la STIB, facteur de mobilisation et de progrès », Pyramides. Revue du Centre d'études et de recherches en administration publique, no 5, p. 217 224, janv. 2002.

(27) « ISO 8402 :1994 - Management de la qualité et assurance de la qualité -- Vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur : [http://www.iso.org/iso/fr/catalogue\\_detail.htm?csnumber=20115](http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=20115). [Consulté le : 15- 07-2022].

- (28) « ISO 9000 :2015 - Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur : [http://www.iso.org/iso/fr/catalogue\\_detail?csnumber=45481](http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481). [Consulté le : 15-07- 2022].
- (29) THESE EMMANUELA PLATANAKI :LA GESTION DE LA QUALITÉ TOTALE DANS L'INDUSTRIE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES : comparaison des principes de la pharmacopée et des bonnes pratiques de fabrication avec les exigences du système de gestion standard.
- (30) The Quality Policy of Pharmaceutical Industry Leaders Includes These 5 Things [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.qualio.com/blog/quality-policy-of-pharmaceutical-industry-leaders>.
- (31) Parry D. A Quality Manual – what is it and what should it contain? [Internet]. Inspired Pharma Training. 2018 [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inspiredpharma.com/2018/09/04/quality-manual-contents/>.
- (32) Bonnet, P-A. (2007). Contrôle de qualité des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Saint-Denis.
- (33) Bouchard, J. (2009). Les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, Enjeux, défis et applications, Les Presses de l'Université Laval. 313.
- (34) GlaxoSmithKline. (2014). Documentation interne : procédure microbiologie.
- (35) Chavass, D., Kolwicz, C., Smith, B. (2001). Liens d'accès. Médicaments Essentiels : le Point, 27(30) : 1-27.
- (36) Site officiel de l'Organisation mondiale de la Santé [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/>.
- (37) Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed.
- (38) 7 Principles of Quality Management | Systems | ISO 9001 | QMS [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://jlb.com.au/news/the-7-principles-of-quality-management-system-qms>.

- (39) Frolovs G. Pharmaceutical Quality Management System (QMS) [Internet]. SimplerQMS. 2021 [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.simplerqms.com/pharmaceutical-quality-management-system/>.
- (40) Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed.
- (41) Quality Assurance vs Quality Control: Definitions&Differences | ASQ [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://asq.org/quality-resources/quality-assurance-vs-control>.
- (42) Art 6 of Directives 2003/94/EC and 91/412/EEC.
- (43) Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed.
- (44) A. V. Feigenbaum, Total Quality Control, Revised (Fortieth Anniversary Edition), Volume 1. Princeton, N.J: McGraw-Hill, 1991.
- (45) September 2015 EMA/CHMP/ICH/24235/2006 Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q9 on quality risk management Step 5.
- (46) Adeline ROIX Mise en place d'une démarche de gestion des risques qualité sur un site pharmaceutique exploitant THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE 28 octobre 2020.
- (47) EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Chapter 1 Pharmaceutical Quality System.
- (48) Haleem, Reham M., Maissa Y. Salem, Faten A. Fatahalla, et Laila E. Abdelfattah. « Quality in the Pharmaceutical Industry – A Literature Review ». Saudi Pharmaceutical Journal 23, no 5 (octobre 2015): 463-69. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004>.
- (49) International journals of multidisciplinary research academy (ijmra) ijmra-mt777 state of total quality management in pharmaceutical industry: literature review mittal\*shwetasingh\*\*.

- (50) « Implémentation d'une démarche d'amélioration continue & accompagnement du changement ». Consulté le 17 juillet 2022. [http://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite\\_et\\_management/MQ\\_M2/20152016/MIM\\_stages/MANSO\\_UR\\_Ones/index.html#1.3](http://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/20152016/MIM_stages/MANSO_UR_Ones/index.html#1.3).
- (51) « Historique de l'amélioration - Bivi - Qualite ». Consulté le 17 juillet 2022. <https://bivi.afnor.org/notice-details/historique-de-lamelioration/1297007>.
- (52) « Amélioration Continue → Déployez cette Démarche avec un Expert! » s. d. Managers En Mission. Consulté le 20 juillet 2022. <https://www.managersenmission.com/management-de-transition/expertises/ameliorationcontinue/>.
- (53) Kacou, Kple. 2017. « Les outils des démarches Qualité ». Certification QSE (blog). 22 mars 2017.consulté le 20 juillet 2022. <https://www.certification-qse.com/outils-desdemarches-qualite/>.
- (54) « Amélioration continue : comment bien gérer la démarche ? » 2018. Humanperf Software. 28 juin 2018. consulté le 20 juillet 2022 <https://www.humanperf.com/fr/blog/amelioration-continue/articles/gestion-ameliorationcontinue>.
- (55) « Amélioration continue : améliorer ses pratiques en permanence ». s. d. Consulté le 20 juillet 2022. <https://www.manager-go.com/management-de-la-qualite/ameliorationcontinue.htm>.
- (56) « Méthode Kaizen : définition, application en 5 étapes et outils ». s. d. Consulté le 20 juillet 2022. <https://www.appvizer.fr/magazine/operations/business-process/methode-kaizen>.
- (57) Implémentation d'une démarche d'amélioration continue & accompagnement du changement [Internet]. [Cité 20 juill 2022]. Disponible sur: [http://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite\\_et\\_management/MQ\\_M2/20152016/MIM\\_stages/MANSO\\_UR\\_Ones/index.html](http://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/20152016/MIM_stages/MANSO_UR_Ones/index.html).

- (58) McDermott O, Antony J, Sony M, Daly S. Barriers and Enablers for ContinuousImprovementMethodologieswithin the Irish Pharmaceutical Industry. Processes. 30 déc 2021;10(1):73.
- (59) NASSER M. & TIJANE M. (2020) « Les 7 outils de base du système de management de la qualité », Revue du contrôle, de la comptabilité et de l'audit « Volume 4 : numéro 2 » pp : 264 – 280.
- (60) Thèse Amine JEDDI 2012 : application du leanmanufacturing à l'industrie pharmaceutique : notre expérience à Sanofi paris.
- (61) PDCA (Plan Do Check Act): ContinuallyImproving, in a MethodicalWay [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: [http://www.mindtools.com/pages/article/newPPM\\_89.htm](http://www.mindtools.com/pages/article/newPPM_89.htm).
- (62) Plan Do Check Act (Méthode PDCA) : savoir utiliser la roue de Deming [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.manager-go.com/management-de-laqualite/dossiers-methodes/pdca-deming-en-pratique>.
- (63) A Brief Introduction To Lean And Six Sigma And Lean Six Sigma [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.greycampus.com/blog/quality-management/a-brief-introduction-to-lean-and-six-sigma-and-lean-six-sigma>.
- (64) Pharmaceutical companies look to leanmanufacturing [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.reliableplant.com/Read/3599/pharmaceutical-companies-look-tolean-manufacturing->.
- (65) Lean en pratique 2018 : Jan Hein Tempelman, RijkSchildmeijer, avec collaboration de KasiaKaminska.
- (66) Pharma IQ [Internet]. Pharma IQ. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pharma-iq.com/glossary/statistical-process-control-spc>.
- (67) Kaizen : tout savoir sur le système Kaizen [Internet]. Ooreka.fr. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur:<https://qualite.ooreka.fr/comprendre/kaizen>.

- (68) Mélanie. Quels outils et méthodes pour une démarche d'amélioration continue? [Internet]. Wayden. 2021 [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.wayden.fr/quels-outils-et-methodes-pour-une-demarche-damelioration-continue/>.
- (69) Lefebvre A. Le diagramme d'Ishikawa : définition, principe et exemple [Internet]. Le Blog du Dirigeant. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.leblogdudirigeant.com/diagramme-ishikawa/>.
- (70) Comment construire le diagramme Ishikawa (5m) + Exemples [Internet]. 2022 [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://blog-gestion-de-projet.com/diagramme-ishikawa/>.
- (71) What Is A Pareto Chart? Definition&Examples [Internet]. Tulip. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://tulip.co/blog/what-is-a-pareto-chart-definition-examples/>.
- (72) La boîte à outils du Responsable Qualité 2e édition : Florence Gillet-Goinard Bernard Seno.
- (73) Lexique #cplusclair : la méthode 8D pour systématiser l'éradication des problèmes [Internet]. Humanperf Software. 2018 [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.humanperf.com/fr/blog/lexique-cplusclair/articles/methode-8-d>.
- (74) Staff. TreeDiagram [Internet]. Six Sigma Daily. 2013 [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sixsigmadaily.com/tree-diagram/>.
- (75) AffinityDiagram – ContinuousImprovementToolkit [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://citoolkit.com/articles/affinity-diagram/>.
- (76) Tony. 7 Tools for ContinuousQualityImprovement [Internet]. ToughNickel. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://toughnickel.com/business/Continuous-quality-Improvement-Quality-Tools>.
- (77) ContinuousImprovementToolkit – We Help Professionals, Teams and Students in TheirContinuousImprovementJourneys. [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://citoolkit.com/>.
- (78) Brainstorming Guidelines | MIT HumanResources [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://hr.mit.edu/learning-topics/meetings/articles/brainstorming>.

- (79) AIST 87 MANUEL QUALITE Les méthodes et les outils de l'amélioration continue DT DPS 07 B – Mars 2019.
- (80) Kubiak TM, Benbow DW. The Certified Six Sigma Black Belt Handbook, Third Edition. Third edition. Milwaukee, Wisconsin : ASQ Quality Press ; 2016. 946 p.
- (81) La méthode des 6 chapeaux : faire émerger les idées nouvelles [Internet]. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/dossiers-methodes/6-chapeaux-de-la-reflexion>.
- (82) Mélanie. Quels outils et méthodes pour une démarche d'amélioration continue? [Internet]. Wayden. 2021 [Cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.wayden.fr/quels-outils-et-methodes-pour-une-demarche-damelioration-continue/>.
- (83) Benchmarking Definition - What is Benchmarking [Internet]. Shopify. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.shopify.com/encyclopedia/benchmarking>.
- (84) Méthode d'observation et d'analyse "Day in the Life Of" (DILO) [Internet]. wevalgo. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.wevalgo.com/fr/savoir-faire/opex-outils-evaluation/day-in-the-life-of-dilo-analyse-methodologie>.
- (85) Segare AR. OfficiLean : La méthode Lean appliquée aux pharmacies d'officine: Diagramme Spaghetti : pas d'pas, pas d'muda ! [Internet]. OfficiLean : La méthode Lean appliquée aux pharmacies d'officine. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.officilean.com/2017/02/diagramme-spaghetti-pas-dpas-pas-dmuda.html>.
- (86) Admin. Diagramme spaghetti : une solution simple et efficace [Internet]. Theos Consulting. 2017 [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://theos.fr/diagramme-spaghetti-une-solution-simple-et-efficace/>.
- (87) Hardwick C. Practical Control Charts : Control Charts Made Easy. Independently published ; 2019. 33 p.
- (88) Caroline FRECHET : mettre en œuvre le six sigma 2005.

- (89) Design of Experiments – An Essential Tool for Quality Improvement [Internet]. Juran. 2020 [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.juran.com/blog/design-of-experiments-an-essential-tool-for-quality-improvement/>.
- (90) COURTOIS.A, PILLET.M, MARTIN-BONNEFOUS.C. Gestion de Production, édition d'organisation, 2005.
- (91) Thèse : application du leanmanufacturing à l'industrie pharmaceutique présenté par Amine JEDDI 2012.
- (92) SHIGEOSHINGO, Le système SMED, Une révolution en gestion de production, Editions d'organisation, Paris, A987, 348 p.
- (93) 5S : comprendre la méthode des 5S [Internet]. Ooreka.fr. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: [//qualite.ooreka.fr/comprendre/5s](http://qualite.ooreka.fr/comprendre/5s).
- (94) GembaWalk: Where the Real Work Happens [Internet]. Kanban Software for Agile Project Management. [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://kanbanize.com/lean-management/improvement/gemba-walk>.
- (95) LEAN EN PRATIQUE 2018 : Jan Hein Tempelman, RijkSchildmeijer, Avec la collaboration de : KasiaKaminska.
- (96) Lean management : qu'est-ce que la Value Stream Mapping? [Internet]. [Cité 09/04/2022]. Disponible sur : <https://www.manager-go.com/organisation-entreprise/articles/vsm>.
- (97) SIPOC Diagram [Internet]. iSixSigma. 2010 [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.isixsigma.com/tools-templates/sipoc-copis/sipoc-diagram/>.
- (98) Pharmaceutical Industry SWOT Analysis 2022 | SWOT Hub [Internet]. 2022 [Cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://swothub.com/pharmaceutical-industry-swot-analysis/>.
- (99) Guide pratique des 5s et du management visuel - Christian Hohmann -... - Librairie Eyrolles [Internet]. Disponible sur: <https://www.eyrolles.com/Entreprise/Livre/guide-pratique-des-5s-et-du-management-visuel-9782212545029/>.

(100) Management de la qualité et SMQ : définition et apports [Internet]. [Cité 20 sept 2022].  
Disponible sur: <https://www.manager-go.com/management-de-la-qualite/>.

(101) Disponible sur <https://www.iso.org/fr/member/1499.html> dernière consultation  
(30/09/2022)

(102) Pr. Belattar N. M2 BA cours ABA (normalisation). Département de Biochimie, FSNV,  
UFA, Sétif 1

(103) disponible sur <https://algerac.dz/qui-sommes-nous-2/> dernière consultation 30/09/2022

<b>Mougafi Abderrahmane</b>	<b>Bouzourine Ishak</b>	<b>Feknous Mahieddine</b>
<b>Abdou.mougafi97@gmail.com</b>	<b>ishakbouzourine@gmail.com</b>	<b>Mahyou17@gmail.com</b>

**Les outils d'amélioration continue de la qualité en industrie pharmaceutique**

**RÉSUMÉ**

Aux vues des évolutions actuelles dans les réglementations et normes (ICH Q10, ISO 9001: 2015, etc...), il devient nécessaire, pour l'industrie pharmaceutique, d'entrer dans une démarche d'amélioration continue. Celle-ci passe, notamment, par la bonne gestion des déviations.

Le processus de la gestion des déviations se déroule en plusieurs étapes, dans lesquelles des outils qualité basiques ou complexes interviennent : détection du problème, investigation des causes racines et plan d'actions.

Dans le cadre de cette thèse nous voyons ce qu'est l'amélioration continue de la qualité et quelle est la place des outils d'amélioration continue de la qualité au sein d'industrie pharmaceutique Algérienne.

Nous avons montré cette place via le traitement de deux (2) déviations qualité par utilisation de deux (2) méthodes différentes DMAIC et PDCA qui ont abouti à la formalisation de l'étape investigation et analyse des causes racines de la gestion de déviation.

Cette structuration a pour but de simplifier et d'organiser la démarche de recherche de la cause racine. Cette recherche doit aboutir à la mise en place de CAPA efficaces.

**MOTS CLÉS** : amélioration continue; industrie pharmaceutique; outils ; qualité; déviation.

**ABSTRACT**

In view of the current developments in regulations and standards (ICH Q10, ISO 9001: 2015, etc...), it becomes necessary for the pharmaceutical industry to enter into a continuous improvement process. This includes the proper management of deviations.

The process of deviation management takes place in several steps, in which basic or complex quality tools are used: problem detection, root cause investigation and action plan.

In the framework of this thesis, we see what is the continuous improvement of quality and what is the place of the tools of continuous improvement of quality within the Algerian pharmaceutical industry.

We have shown this place via the treatment of two (2) quality deviations by using two (2) different methods DMAIC and PDCA which led to the formalization of the investigation and root cause analysis stage of the deviation management.

This structuring aims to simplify and organize the root cause research process. This research must lead to the implementation of effective CAPA.

**KEYWORDS:** continuous improvement; pharmaceutical industry; tools; quality; deviation.