

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie industrielle

Intitulé du mémoire

**Application d'une nouvelle approche
de gestion des déviations qualité en
industrie pharmaceutique**

Encadré par : Dr CHERIET Nabil

Etudié par : Melle BOUTARFA Maria

Année universitaire 2018/2019

ملخص

يخضع إنتاج الأدوية للعديد من المتطلبات ، لا سيما من حيث الجودة. للتحكم في هذه الأخيرة ، يجب أن يكون لدى مخابر صناعة المستحضرات الصيدلانية نظام لضمان الجودة العالية، الكفاءة وسلامة المنتجات المعروضة في السوق. في الواقع ، يهدف ضمان الجودة إلى إجراء التحقيقات المتعلقة بانحرافات الجودة. هذه التحقيقات حاسمة لاكتشاف المشكلات في أصل الانحرافات.

عند الكشف عن خلل في الجودة خلال عملية التصنيع، و بعد تقييم درجة هذا الانحراف، يوجه مديري ضمان الجودة الأولوية للتحقيقات اللازمة التي تسمح بوضع حلول مناسبة من أجل تجنب تكرار الحوادث وبالتالي تأمين المنتجات. كجزء من هذا العمل ، قمنا بتطوير نهج لتقييم مستوى المخاطر وإمكانية اكتشاف هذه الانحرافات بطريقة مبرمجة من أجل توجيه المسؤولين لاتخاذ قرارات موضوعية حول الحلول التي سيتم تقديمها. هذا النهج الجديد يوفر إمكانية تعيين مستوى نوعي للانحرافات التي سجلت باستخدام مقياس مؤشر والذي يقدم درجة الخطورة مع الأخذ بالاعتبار مخاطر هذا الانحراف والكشف عنه.

RESUME

La production des médicaments est soumise à de nombreuses exigences notamment en matière de qualité. Pour maîtriser cette qualité, l'industrie pharmaceutique se doit avoir un système d'assurance qualité performant qui permet de garantir l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché.

En effet, l'assurance qualité a pour but de mener à bien les investigations liées à des déviations qualité. Ces investigations sont déterminantes pour découvrir les problèmes à l'origine des déviations.

Lors de la détection d'une déviation qualité au cours d'un processus de fabrication, l'évaluation du degré de cette déviation oriente les responsables de l'assurance qualité à prioriser les investigations nécessaires pour permettre la mise en place des solutions adéquates afin d'éviter leurs récurrences et ainsi sécuriser les produits.

Dans le cadre de ce travail, nous avons développé une approche pour évaluer le niveau de risque et la détectabilité de ces déviations de façon rationnelle afin d'orienter ces responsables à prendre les décisions objectives quant aux solutions à apporter.

Cette nouvelle approche permet d'attribuer qualitativement un niveau pour les déviations observées en utilisant une échelle indicielle qui présente le degré de sévérité en tenant compte du risque et de la détectabilité de cette déviation.

ABSTRACT

The production of drugs is subject to many requirements, particularly in terms of quality. To control this quality, the pharmaceutical industry must have a performing Quality Assurance system that ensures the efficiency and safety of products placed on the market.

Indeed, quality assurance aims to carry out investigations related to quality deviations. These investigations are decisive for discovering the problems at the origin of the deviations.

In case of detection of a quality deviation during a manufacturing process, the evaluation of the degree of this deviation leads the QA managers to prioritize the necessary investigations to allow the implementation of appropriate solutions in order to improve the quality of the process which avoid their recurrences and thus secure the products.

As part of this work, we have developed an approach to assess the level of risk and the detectability of these deviations in a rational way in order to guide those responsible to make the objective decisions and solutions.

This new approach makes it possible to qualitatively assign a degree for the deviations observed by using an index scale which presents the degree of severity taking into account the risk and the detectability of this deviation.

DEDICACES

A la mémoire de mon père,

Qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

A ma très chère mère,

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mes très chers frères *Hichem* et *Zinou*,

En souvenir de tous ce que nous avons partagé, les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, puisse dieu vous donner santé, bonheur, courage et beaucoup de réussite.

A ma belle sœur *Haoua*, et mon fiancé *Yasser*,

Votre encouragement et votre soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait.

A ma chère grand-mère maternelle,

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Que Dieu te préserve santé et longue vie.

A ma grande famille,

Mes tante, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.

Je cite en particulier mon très cher oncle *Fayçal* que je ne remercierai jamais assez.

A mes amis qui m'ont toujours encouragé et a qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux que j'aime, *MERCI*.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'adresse mes remerciements les plus sincères à mon professeur et encadreur, Dr. CHERIET Nabil, pour avoir tout de suite accepté de diriger ma thèse. Je tiens à lui remercier pour son accompagnement, pour m'avoir orienté sur le choix du sujet, toutes les connaissances qu'il m'a apportées, ses conseils avisés, pour m'avoir épaulé tout au long de ce travail et pour le temps consacré à la relecture et à l'amélioration de cette thèse. Son optimisme m'a permis d'avancer plus sereinement dans la rédaction de cette thèse. J'ai énormément appris à ses côtés, merci docteur.

Je remercie les membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail.

Mes remerciements et ma reconnaissance vont également à toute l'équipe de l'industrie pharmaceutique BIOPHARM qui a rendu la réalisation de ce travail possible et agréable.

A Monsieur KARALI Adlan qui m'a encadré et a mis à ma disposition les moyens nécessaires à la réalisation de ce travail. Je saisis cette opportunité pour vous remercier et vous témoigner toute ma reconnaissance et mon respect, Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont d'égale que votre compétence.

A monsieur BENYOUCEF Brahim, directeur groupe qualité, d'avoir accepté ma demande de stage.

Je remercie toute l'équipe de l'assurance qualité in process et particulièrement Brahim, Abdelaziz, Walid, Hichem et Selma pour l'aide, les conseils, la bienveillance, pour leur soutien inconditionnel et la bonne humeur procurés tout au long de cette période de stage.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de la faculté des Sciences et Technologies ainsi que le département de Chimie Industrielle de l'université de blida1, pour la qualité de l'enseignement dispensée pendant ces cinq ans d'études, pour tout ce que j'ai appris et qui fait que j'en suis là aujourd'hui.

A tous mes collègues de promo, a qui je souhaite plus de succès.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
I.1 La qualité en industrie pharmaceutique.....	3
I.1.1 La qualité	3
I.1.2 La qualité selon le point de vue de l'entreprise.....	4
I.2 La qualité dans les référentiels.....	5
I.3 Les concepts liés à la qualité pharmaceutique.....	5
I.3.1 L'assurance qualité	5
I.3.2 Le contrôle qualité	5
I.3.3 La gestion du risque qualité.....	6
I.4 Les instances réglementaires et leurs activités.....	6
I.4.1 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	6
I.4.2 International conference of harmonization (ICH).....	9
I.4.2.1 Historique.....	9
I.4.2.2 Méthodologie d'harmonisation des normes.....	10
1. ICH Q8	11
2. ICH Q9.....	11
3. ICH Q10.....	13
I.4.3 International organization for standardization (ISO)	3
I.5 Le système qualité pharmaceutique	15
I.5.1 Rôle du système qualité pharmaceutique.....	18
I.5.2 Eléments du système qualité pharmaceutique.....	19
I.5.3 Responsabilités et rôles de la direction.....	20
I.5.4 Amélioration continue du système qualité pharmaceutique.....	21
I.6 Outils qualité.....	20
I.6.1 Questionnaire.....	22
I.6.2 QQQQCP.....	22
I.6.3 Diagramme de flux.....	23
I.6.4 Brainstorming.....	24
I.6.5 Les 5 Pourquoi.....	24
I.6.6 Méthode 5M – Ishikawa.....	25
I.6.7 Vote simple ou pondéré.....	26
I.6.8 Matrice de compatibilité.....	26
I.6.9 Analyse multicritère.....	27
I.6.10 Diagramme de Pareto.....	28
I.6.11 AMDEC	29
I.6.12 Outils statistiques.....	30
CHAPITRE II : METHODOLOGIE DE LA GESTION D'UNE DEVIATION QUALITE	
II.1 Qu'est ce qu'une déviation ?.....	32
II.2 Conduite de l'investigation.....	35

II.3 Mise en place d'un plan d'action.....	35
II.4 Mesure de l'efficacité.....	37

CHAPITRE III : MISE EN OEUVRE D'UN SYSTEME DE TRAITEMENT DES DEVIATIONS QUALITE

III.1 Présentation de l'approche.....	38
III.1.1 Approche gestion des déviations.....	39
III.1.2 Objectifs.....	40
III.2 Utilisation du système	41
III.2.1 Gestion de la déclaration d'une déviation.....	42
III.2.2 Gestion de l'investigation.....	43
III.2.3 Evaluation de la déviation.....	43
III.2.3.1 Sévérité de l'impact de la déviation.....	43
III.2.3.2 Occurrence	44
III.2.3.3 Détectabilité.....	45
III.2.3.4 Niveau de risque.....	45
III.2.3.5 Niveau de déviation.....	47
III.2.4 Etude de cas réels	49
III.3 Gestion d'un plan CAPA.....	52
III.3.1 Détection du problème	54
III.3.1.1 Sélection des données source	54
III.3.1.2 Description du problème	55
III.3.1.3 Analyse d'impact initial.....	56
III.3.1.4 Eliminer les symptômes grâce aux corrections.....	56
III.3.1.5 Evaluation du risque	57
III.3.1.6 Analyse des barrières	58
III.3.2 Investigation des causes racines	59
III.3.2.1 Symptômes, facteurs de causalité, causes racines	59
III.3.2.2 Outils d'identification des causes racines	60
III.3.2.3 Catégories de causes racines	61
III.3.3 Plan d'actions	62
III.3.3.1 Définir des actions correctives et préventives.....	63
III.3.3.2 Validation et implémentation des actions	64
III.3.3.3 Suivi de l'efficacité	64

CONCLUSION	66
-------------------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABREVIATIONS

AMDEC : analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité des médicaments

AQ : assurance qualité

AQIP : assurance qualité in process

BO: bulletin officiel

BPF : bonnes pratiques de fabrication

CAPA: corrective action, préventive action

Cp : comprimé

CTD: common technical document

DE: droit d'enregistrement

EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

FDA: food and drug administration

GMPs: good manufacturing practices

ICH: international conference of harmonization

IPQC: contrôle qualité in process

ISO: international organization for standardization

JPMA: Japon Pharmaceutical Manufacturers Association

LGV : ligne grand volume

MP : matière première

NF: normes françaises

OMS: organisation mondiale de la santé

OOS: out of specifications

PA: principe actif

PhRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

PIR: post implementation review

PSF: produit semi fini

QbD: qualification by design

RCA: root cause analysis

SMQ: système de management de la qualité

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 Adéquations entre les exigences client/ entreprise.....	3
Figure I.2 Chapitres principaux des BPF.....	8
Figure I.3 Les modules de CTD.....	11
Figure I.4 Processus de gestion du risque.....	12
Figure I.5 Schéma d'un système de management de la qualité.....	15
Figure I.6 Roue de Deming et amélioration continue.....	16
Figure I.7 Schéma illustrant les caractéristiques du SQP selon l'ICH Q10.....	17
Figure I.8 les symboles du diagramme de flux.....	23
Figure I.9 Schéma d'un diagramme d'Ishikawa (diagramme cause-effet).....	25
Figure I.10 Schéma d'un diagramme de Pareto.....	28
Figure II.1 Schéma de la méthode de résolution de problème.....	33
Figure II.2 Fiche de déviation.....	34
Figure II.3 formulaire structuré pour l'analyse de déviation.....	36
Figure III.1 Schéma organisationnel de la gestion d'une déviation.....	42
Figure III.2 Etapes du système de gestion des actions correctives et préventives.....	54
Figure III.3 Schéma représentant le lien entre symptôme, facteurs de causalité et cause racine.....	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 Tableau explicatif de l’outil QQQQCP.....	22
Tableau I.2 vote simple ou pondéré.....	26
Tableau I.3 matrice de compatibilité.....	27
Tableau I.4 un diagramme multicritère.....	28
Tableau I.5 Exemple de synthèse de l’application de l’AMDEC à un processus.....	30
Tableau I.6 Utilisation des outils qualité.....	31
Tableau III.1 Calcul de niveau de risque.....	46
Tableau III.2 Classement du niveau de risque.....	46
Tableau III.3 Calcul de niveau de déviation.....	48
Tableau III.4 Classement des niveaux de déviation.....	48
Tableau III.5 Exemples de déviations rencontrées lors de mon stage et l’évaluation de leur niveau avec notre approche.....	49

INTRODUCTION GENERALE

La production des médicaments est assujettie à de nombreuses exigences, et est sous la surveillance étroite des Agences Réglementaires, notamment en matière de qualité du fait de leur visée thérapeutique, pour assurer une qualité suffisante du produit.

L'enjeu au niveau de la santé publique que représente la production de médicament nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la qualité, la sûreté et l'efficacité des produits et la satisfaction des clients et des consommateurs. C'est pourquoi les industriels n'ont cessé d'améliorer la qualité de leurs services au fil des temps.

Pour gérer, maintenir et accroître le niveau de qualité, l'entreprise doit développer et entretenir un système d'assurance de la qualité robuste, performant et optimisé permettant ainsi d'assurer l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché.

Dans le cadre d'une production, des anomalies peuvent survenir, nécessitant alors la mise en place d'une déviation. Cette dernière peut survenir à tout moment du cycle de vie d'un produit. Il est donc nécessaire de mettre en place une investigation afin de connaître l'origine de la défaillance, son impact potentiel sur le produit et les actions à mener pour éliminer la récurrence des anomalies et ainsi sécuriser le process et le produit.

Lors de ces investigations, de nombreux outils qualité sont utilisés afin de faciliter et d'orienter la résolution des anomalies. Leur utilisation permet de réagir de façon méthodologique et reproductible quel que soit le type d'anomalie.

L'objectif de ce mémoire est donc de répondre à la problématique suivante : comment évaluer les déviations rencontrées en tenant compte de niveau du risque induit par ces déviations et de leur détectabilité pour pouvoir attribuer un niveau à ces déviations ?

Ce travail s'articule en trois chapitres ; le premier chapitre présente la qualité en industrie pharmaceutique, l'étude du contexte, des exigences réglementaires et normatives actuelles et l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique ainsi que les outils qualité majoritairement utilisés en industrie pharmaceutique.

Le second chapitre concerne la gestion des déviations qualité et les moyens mis en œuvre pour permettre la résolution de ces déviations.

Le dernier chapitre détaille comment se déroule réellement la gestion des déviations au sein d'une industrie pharmaceutique et propose une nouvelle approche de gestion des déviations qualité basée sur l'analyse de risque, la sévérité de l'impact des déviations et leur détectabilité, ainsi que le déploiement d'un plan CAPA dans le cadre d'une amélioration continue du système qualité pharmaceutique.

Ce travail est basé sur des cas réels rencontrés lors de mon stage de fin d'étude à BIOPHARM, unité de Oued Smar (Alger, Algérie).

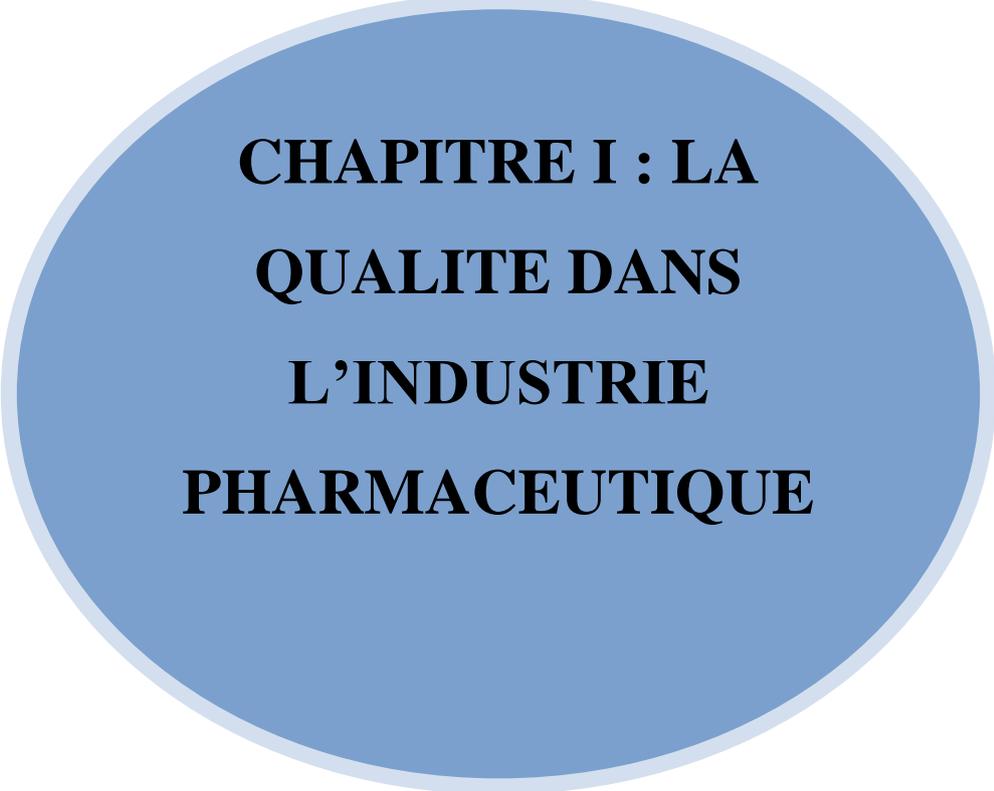
Cette industrie est bâtie sur un site de 8 000 m², fabrique aujourd'hui quelques 35 millions d'unités annuellement, à travers 9 lignes de production, soit deux (2) lignes pour les formes liquides (petits et grands volumes), une ligne de crèmes et gels, deux lignes de suppositoires et quatre lignes de formes sèches (sachets, poudre, pilules et comprimés). Leur gamme de production comprend près d'une centaine de génériques couvrant les principales classes thérapeutiques.

Le laboratoire pharmaceutique BIOPHARM contribue, depuis le lancement de ses fabrications en 2005, à la création d'emplois nouveaux à haute valeur ajoutée, au développement de génériques innovants et à la réduction de la dépendance extérieure de notre pays, dans un secteur industriel complexe et exigeant.

Dès le départ, leur option fut celle d'un engagement durable pour la qualité et, en conséquence, celle de l'investissement dans les ressources humaines et la formation permanente de nos équipes. Dans le respect scrupuleux des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pharmaceutiques, le contrôle de la qualité de chaque médicament s'exerce de manière continue, à toutes les phases de sa fabrication et s'applique à l'ensemble de ses composants. Le département d'assurance-qualité, appuyé lui-même sur un laboratoire de contrôle doté des équipements les plus modernes, supervise l'ensemble des opérations de production et ce, jusqu'à la livraison finale des produits.

Au cœur des activités de cette usine, se trouve un Laboratoire de recherche et de développement dont les performances permettent de formuler chaque année près d'une quinzaine de nouveaux produits génériques et de procéder au lancement de leur fabrication.

A **BIOPHARM**, exporte depuis 2011 une quinzaine de ses produits vers le marché africain (Tunisie, Libye, Mauritanie, Mali, Niger). L'agrément en 2015 de cette unité de production de Oued Smar par l'ANSM française (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) ouvre, à terme, des possibilités d'exportation vers le marché européen.



**CHAPITRE I : LA
QUALITE DANS
L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE**

Le médicament et plus globalement, les produits commercialisés par les industries pharmaceutiques, ont un enjeu de santé publique très important. Les scandales qui se sont succédé au fil des années suite à l'utilisation de ces produits ont fait prendre conscience aux plus hautes autorités de l'Etat de l'importance d'encadrer la qualité.

Pour encadrer et contrôler ces produits, les gouvernements de nombreux pays ont créés leurs réglementations, ayant comme missions d'assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit et donc de garantir la sécurité du patient.

I.1 Définitions et objectifs

I.1.1 La qualité :

Selon la norme ISO (International Standard Organisation) 9000:2015 la qualité est définie comme l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences. Elle permet également de s'assurer que l'organisation de l'entreprise est conforme à une politique clairement définie.

Pour la norme, un objet est tout ce qui peut être perçu ou conçu, par exemple un produit, un service, un processus, une personne, un organisme, un système ou encore des ressources.

D'autres définitions sont attribuées à la notion qualité, on cite :

- ICH Q9 : « Qualité : degré de conformité d'un produit, d'un système ou d'un procédé aux exigences demandées ».
- ICH Q10 : « Qualité : Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences ».

Pour faire la différence entre ces 2 définitions, il faut comprendre qu'un produit ou un service peut tout à fait être conforme à certaines exigences sans pour autant les satisfaire toutes (ex : conformité aux exigences réglementaires et insatisfaction du client) [1].

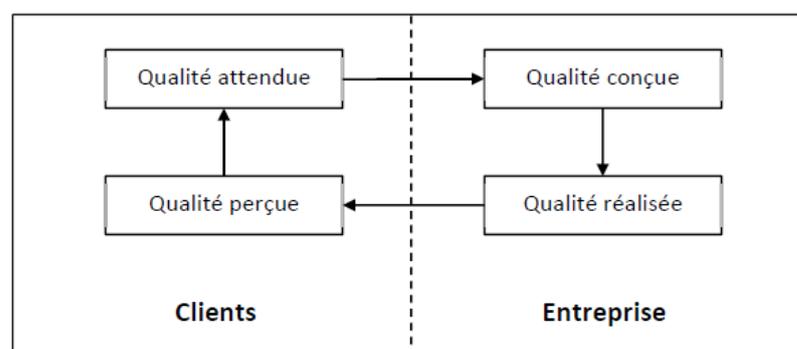


Figure I.1 : Adéquations entre les exigences client/ entreprise.

Selon l'OMS, les éléments de base de la « gestion qualité » sont :

- Une infrastructure appropriée ou « système qualité », qui englobe la structure organisationnelle, les procédures, les process et les ressources ;
- Des actions systématiques nécessaires pour assurer que le produit satisfait aux exigences de qualité requises. L'ensemble de ces actions représente l' « assurance qualité ».

La gestion qualité pharmaceutique permet de concrétiser trois principaux objectifs qui complètent et renforcent les exigences des référentiels :

- **Assurer la réalisation du produit** : il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé et des autorités réglementaires.
- **Etablir et maintenir une phase de maîtrise** : L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus.
- **Faciliter l'amélioration continue** : Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins en qualité [2].

I.1.2 La qualité selon le point de vue de l'entreprise

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

- 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 [3].

I.2 La qualité dans les référentiels

L'activité pharmaceutique industrielle obéit à deux sortes de référentiels, les réglementations et les recommandations. La réglementation algérienne régit l'ensemble des activités liées à l'industrie pharmaceutique. Elle exige la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), qui sont un ensemble de recommandations qui s'assurent que le produit est fabriqué et contrôlé conformément aux standards de qualité appropriés contenus dans sa décision d'enregistrement (ou autorisation de mise sur le marché). De plus, la qualité apparaît dans toutes les parties du guide BPF et constitue même des chapitres entiers : le chapitre 1 système qualité pharmaceutique, le chapitre 6 contrôle de la qualité ainsi que la partie III qui reprend les recommandations de l'ICH concernant la qualité, à savoir les ICH Q9 et Q10 relatifs à la gestion du risque qualité et au système qualité pharmaceutique respectivement. L'Algérie étant membre de l'organisation mondiale de la santé, ceci consolide sa trame réglementaire en matière d'industrie du médicament en obligeant les opérateurs algériens et étrangers exerçant en Algérie à se conformer aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des guides émis par l'OMS dans le but de faciliter l'application des BPF. De plus, l'activité pharmaceutique industrielle en Algérie est guidée par les recommandations de la FDA (Food & Drug Administration) et des ISO notamment en matière de qualité. [4,5,6]

I.3 Les concepts liés à la qualité pharmaceutique

I.3.1 L'assurance qualité

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

I.3.2 Le contrôle qualité

Le Contrôle Qualité est le volet de gestion de la qualité qui concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

I.3.3 La gestion du risque qualité

La Gestion du Risque Qualité est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie. ICH Q9

Les concepts d'assurance qualité, de contrôle qualité et de gestion du risque qualité représentent les aspects de la gestion qualité et engagent la responsabilité de l'ensemble du personnel [7].

I.4 Les instances réglementaires et leurs activités

I.4.1 Les 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.

C'est à la suite du scandale du Thalidomide que ces BPF sont arrivées. Elles ont été créées en 1963 par la FDA aux Etats-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". Une seconde édition de ce guide voit le jour en 1985 et s'intitule "Les bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques", qui ne sont que des recommandations. En 1989, Un guide Européen est établi, il sera appliqué en France en 1992. A ce moment ce 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 :

- Lignes directrices générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain.
- Lignes directrices générales liées à la fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments
- Documents relatifs aux BPF (ICH Q9, ICH Q10 et Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot) dont l'application reste facultative.

- 19 lignes directrices particulières (pour les médicaments stériles, radio-pharmaceutiques, 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 [8].

Les BPF peuvent être résumées en 10 principes :

- **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.
- **SUIVRE** scrupuleusement les procédures et les instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
- **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.
- **PROUVER** que nos systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
- **INTÉGRER** les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
- **EFFECTUER LA MAINTENANCE** des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
- **DÉVELOPPER ET DÉMONTRER** clairement les compétences au poste de travail.
- **PROTÉGER** les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.

- CONSTRUIRE LA QUALITÉ dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l’emballage, l’étiquetage...
- 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 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 of Harmonization.

A chaque nouvelle version, des annexes sont progressivement ajoutées et font l’objet d’une publication au bulletin officiel. Actuellement, c’est la version N°2014/1bis parue au BO du 17 mars 2014 qui est applicable [9].

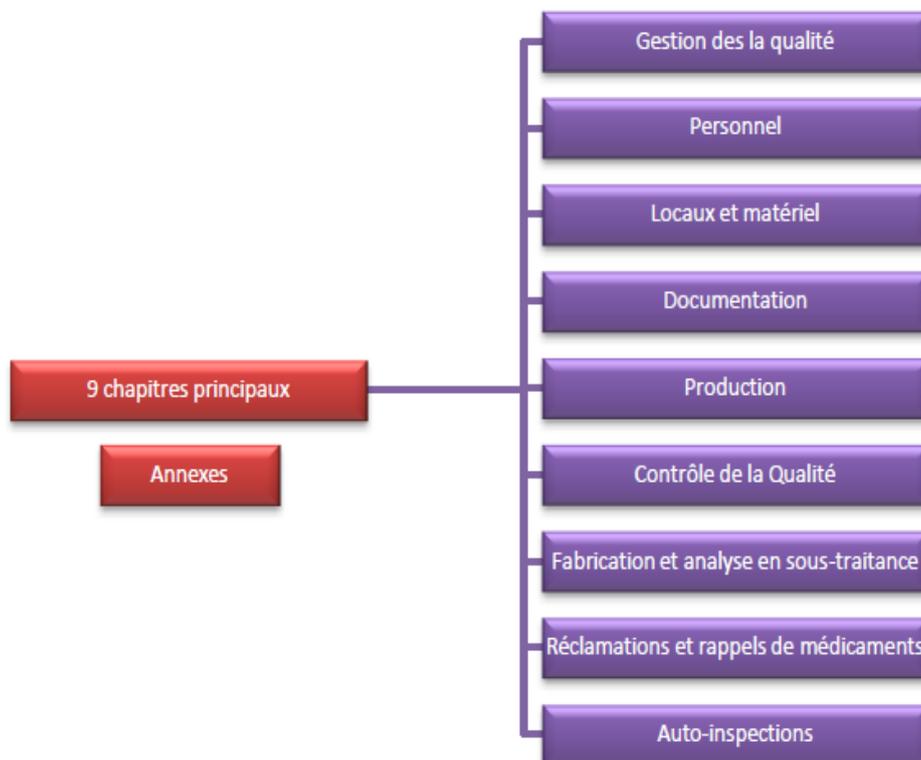


Figure I.2: Chapitres principaux des BPF

I.4.2 International conference of harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH)

Les ICH constituent un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain. Ils ont pour objectif de développer les règles communes au niveau des 3 régions mondiales : Union Européenne, Etats-Unis et Japon.

Aujourd'hui, en plus de ces 3 régions, le Canada et la Suisse sont des parties intégrantes des ICH aussi bien que des groupements d'industries du secteur pharmaceutique comme pour :

- L'Europe : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA),
- Le Japon : Japon Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA),
- Les USA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA).

Ces règles peuvent aussi s'appliquer aux pays et organisations ayant le rang d'observateurs comme l'OMS, l'Australie, la Chine, le Brésil, et la Russie entre autre.

I.4.2.1 Historique

Le processus ICH est né en 1990 à l'occasion de la réunion entre autorités compétentes et représentants de l'industrie. Il s'agissait d'accroître le degré d'harmonisation internationale pour obtenir des médicaments ayant une bonne qualité, avec des niveaux de sécurité et d'efficacité satisfaisant, enregistrés de la façon la plus efficace et à des coûts raisonnables.

Lors du premier comité de l'ICH furent décidés les 3 grands domaines d'application des ICH :

- La qualité avec l'adoption de documents relatifs à l'Assurance Qualité chimique et pharmaceutique,
- La sécurité avec l'adoption de documents relatifs aux études précliniques in vivo et in vitro,
- L'efficacité avec l'adoption de documents relatifs aux études cliniques chez l'Homme.

On peut aujourd'hui rajouter un quatrième domaine, un champ dit multidisciplinaire avec l'adoption de documents relatifs à la terminologie médicale ou encore relatif au CTD (Common Technical Document, une partie importante du dépôt d'un dossier d'AMM).

I.4.2.2 Méthodologie d'harmonisation des normes

L'initiative d'un nouveau document correspond à des règles d'élaboration précises.

Il convient en premier lieu de déterminer si les actions d'harmonisation entrent dans des catégories particulières comme l'apparition d'un nouveau type de médicament ou encore une absence d'harmonisation dans un domaine précis.

Si l'action d'harmonisation entre dans une catégorie et après discussion, si l'initiative est approuvée par un comité de pilotage il revient à la partie ayant émis l'initiative de ce texte de proposer un « concept paper ».

Le « concept paper » est destiné à présenter :

- La proposition d'harmonisation,
- Les résultats attendus en incluant les bénéfices financiers escomptés,
- Le calendrier d'actions,
- Les noms pour mettre en place un groupe de travail d'experts comprenant à la fois des membres issus de chaque partie de la structure ICH (experts de chaque région et de l'industrie pharmaceutique).

Un rapporteur est également désigné. Le groupe de travail élabore ensuite le document qui sera signé par chacune des parties quand un consensus sera trouvé.

Pour répondre à ces exigences, l'ICH est divisé en 4 grandes thématiques :

- ICH Q → International Conference on Harmonization Quality: 12 lignes directrices
- ICH S → International Conference on Harmonization Security: 11 lignes directrices
- ICH E → International Conference on Harmonization Efficacy: 18 lignes directrices
- ICH M → International Conference on Harmonization Multidisciplinary: 8 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.

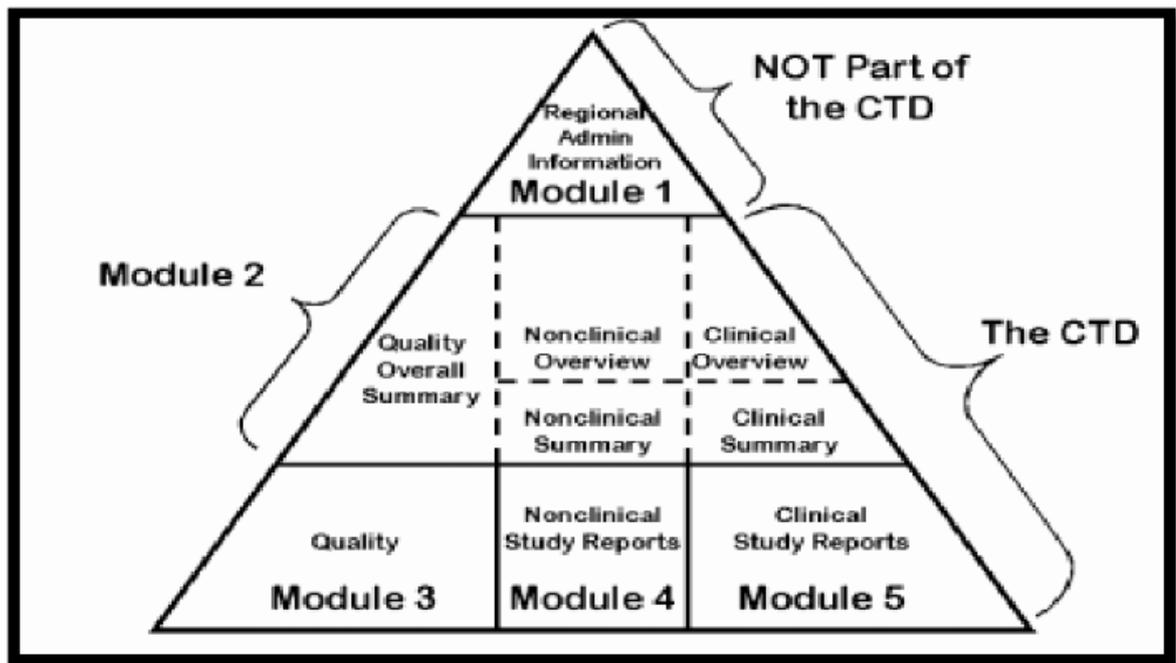


Figure I.3: Les modules de CTD

1. ICH Q8

Ses principaux buts sont

- De montrer que la qualité du produit et la performance sont assurés par des procédés efficaces et introduit le concept de « Qualification by Design » (QbD),
- De fixer les spécifications des produits par la compréhension des facteurs de formulation ou de fabrication qui sont susceptibles d'avoir une influence sur la qualité du produit fini, et non par ce que l'on est capable d'obtenir.

Cette approche basée sur le processus de fabrication pour l'obtention d'un produit de qualité permet d'identifier comment les facteurs importants de qualité d'un produit pharmaceutique sont influencés par la mise en œuvre du process de fabrication.

2. ICH Q9

ICH Q9 décrit le management du risque et donne des exemples d'outils possibles pour cette évaluation du risque. Cette évaluation peut être prospective, pour mesurer les risques qu'il est possible de rencontrer et les corriger.

On peut retenir 2 grandes principes de l'évaluation du risque apportés par ICH Q9 :

- L'évaluation du risque est basée sur la connaissance scientifique et doit assurer la sécurité du patient,
- La gestion du risque doit être définie à un niveau approprié au risque.

ICH Q9 apporte une approche globale dans la gestion du risque comprenant 3 grandes étapes :

- La mesure des risques,
- La maîtrise des risques,
- Une revue des risques.

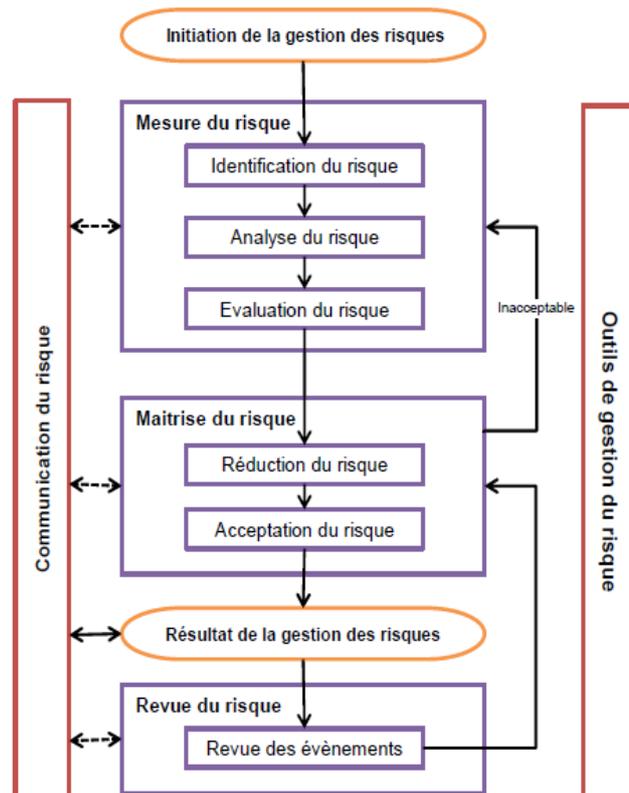


Figure I.4: Processus de gestion du risque

Les avantages de l'ICH Q9 sont qu'il permet :

- D'apporter une approche générale de la gestion du risque Qualité,
- De proposer des principes, des exemples d'outils qui peuvent être appliqués à tous les aspects de la qualité du produit, tout au long de la vie du produit,
- Accroître la confiance réciproque entre les autorités et l'industrie.

En effet, ICH Q9 est applicable par l'industrie mais également par les autorités.

3. ICH Q10

Le texte ICH Q10 propose un système de management permettant d'orienter et de contrôler une société pharmaceutique en matière de qualité.

Il introduit formellement plusieurs principes connus de l'Assurance Qualité comme l'amélioration continue, l'engagement de la Direction dans le système Qualité, la maîtrise des modifications, la maîtrise des connaissances et d'une manière plus large la gestion de la qualité.

L'ICH Q10 s'applique à l'ensemble du cycle de vie des produits :

- Développement produit,
- Transfert de technologie : pour les nouveaux produits, à l'intérieur ou entre sites de fabrication,
- Fabrication : Approvisionnements, équipements, locaux, contrôle qualité, assurance qualité, libération, stockage, distribution,
- Arrêt du produit : Conservation et archive des documents, des échantillons, surveillance des produits.

On remarque donc que l'ICH Q10 va plus loin que les BPF qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit.

ICH Q10 promeut la qualité dans toute l'organisation de l'entreprise et le cycle de vie du produit.

ICH Q10 apporte des avantages pour le patient, l'industriel et la production par :

- Un meilleur transfert technologique,
- Un meilleur contrôle et surveillance des process,
- La facilité des changements,
- La diminution des non-conformités et des investigations,
- Approche proactive [10].

I.4.3 International organization for standardization (ISO)

L'ISO a pour traduction française "Organisation Internationale de Normalisation". Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000:2000 et ISO 9000:2008. Il s'agit des normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

- ISO 9000 "Systèmes de Management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire"

Cette norme définit le vocabulaire utilisé dans la norme ISO 9001 mais surtout les 8 principes qui sous-tendent le management de la qualité.

1. L'orientation client
2. Le leadership
3. L'implication du personnel
4. L'approche processus
5. Le management par approche système
6. L'amélioration continue
7. L'approche factuelle pour la prise de décision
8. Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs.

- ISO 9001 "Systèmes de management de la qualité – Exigences"

La seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification, elle fournit un ensemble d'exigences normalisées pour un SMQ. Elle définit comment établir, documenter et maintenir un système de management de la qualité efficace [11].

- ISO 9004 "Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances" [12]

Cette norme décrit les éléments constitutifs d'un système de management de la qualité et fournit les lignes directrices de la démarche à mettre en œuvre permettant aux entreprises de réaliser des performances durables.

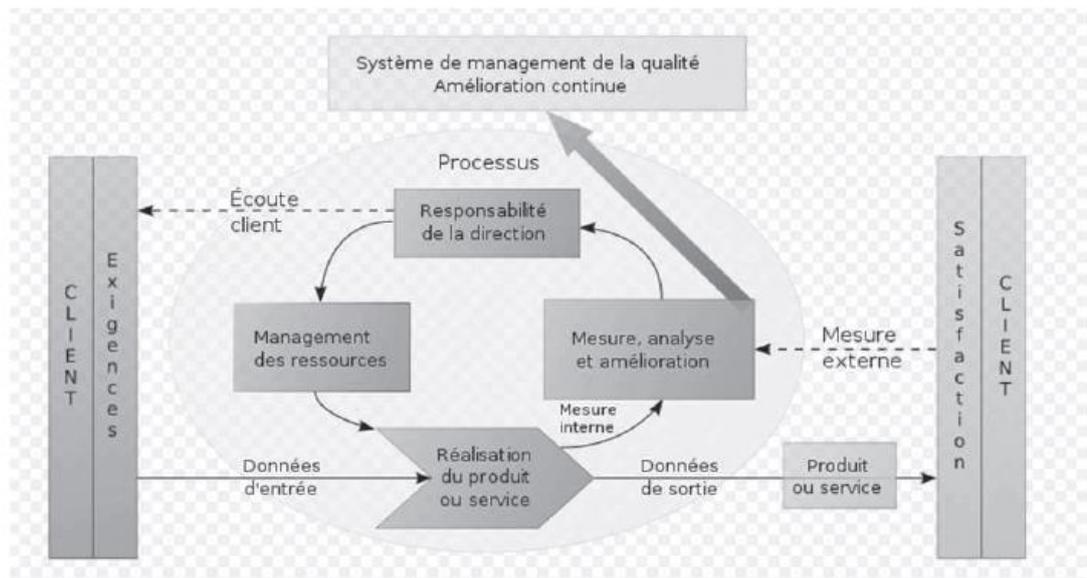


Figure I.5: Schéma d'un système de management de la qualité

La mise en place d'une démarche de management de la qualité a pour but d'atteindre certains enjeux :

- Enjeux économiques : fidélisation des clients, accroissement des parts de marché, réduction des coûts de non-qualité, conservation de connaissances et des pratiques d'entreprise, intégration plus efficace des nouveaux collaborateurs
- Enjeux commerciaux : se distinguer des concurrents, conquérir et maintenir des gros marchés
- Enjeux humains et techniques : formation du personnel, intégration des nouveaux collaborateurs, opportunité pour "réveiller" l'entreprise.

Autre enjeu possible : répondre à la réglementation en vigueur [13].

I.5 Le système qualité pharmaceutique

Le système qualité pharmaceutique est défini dans l'ICH Q10, comme un moyen d'améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments à travers le monde et dans l'intérêt de la santé publique. Sa mise en place, tout au long du cycle de vie du produit, doit faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

Ce système qualité pharmaceutique peut couvrir l'ensemble du cycle de vie du produit bien que la partie développement pharmaceutique soit seulement optionnelle dans les BPF/GMPs.

Ses principaux objectifs sont :

- d'assurer la réalisation du produit.
- d'établir et de maintenir une phase de maîtrise des procédés et produits.
- de faciliter l'amélioration continue [14].

Pour satisfaire au premier objectif, l'industrie pharmaceutique s'appuie sur la roue de Deming ou PDCA, pour « Plan », « Do », « Check », « Act ».

En effet, pour réaliser un produit toujours conforme aux spécifications établies, il est nécessaire de traiter les changements ou anomalies qui pourraient survenir dans une démarche d'amélioration continue: le PDCA est une solution. Il est composé de 4 phases:

- « Plan »: où la situation est analysée, la cause recherchée et les solutions trouvées
- « Do »: où les solutions trouvées sont mises en place
- « Check »: où l'efficacité de la solution est vérifiée
- « Act »: où des points d'amélioration sur la solution adoptée sont identifiés [15].

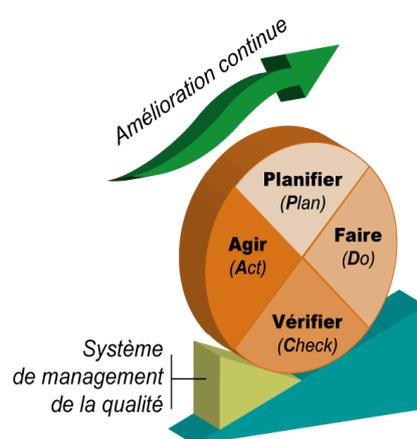


Figure I.6 : Roue de Deming et amélioration continue

Le deuxième objectif est atteint en mettant en place des systèmes de surveillance et de contrôle des produits et procédés efficaces. Le dernier objectif repose sur l'amélioration du procédé, du produit, la réduction des variabilités, le renforcement de l'innovation et du système qualité pharmaceutique [14]. L'amélioration continue est définie comme l'amélioration constante des produits, services et procédés à travers des améliorations incrémentielles [16].

La réalisation des trois objectifs précédents est facilitée par la gestion des connaissances sur les procédés et les produits tout au long du cycle de vie de ces derniers, à savoir: développement pharmaceutique, transfert technologique, validation des processus, fabrication, innovation, amélioration continue et maîtrise des changements. L'atteinte de ces trois objectifs est également facilitée par l'utilisation de la gestion des risques permettant d'identifier, évaluer, maîtriser et suivre les risques qui sont apparus ou potentiels.

D'une manière générale, selon l'ICH Q10, « le système qualité pharmaceutique doit être conçu, organisé et documenté de façon claire et être adapté à la taille de l'établissement pour lequel il est établi. Son efficacité doit être suivie, via la mise en place d'indicateurs de performance, et les responsabilités de la direction doivent être clairement spécifiées.

Il doit comprendre la description des processus, les ressources allouées pour maintenir le niveau de qualité ainsi que les responsabilités en cas de sous-traitance mais également la performance des procédés, la surveillance de la qualité, les actions correctives et préventives, la maîtrise des changements et la revue de direction. Ces différents aspects doivent être consignés dans le manuel qualité de l'entreprise qui doit inclure la politique qualité de celle-ci, le domaine d'application du système qualité pharmaceutique, la description des processus de l'entreprise et les responsabilités de la direction. » [14].

La politique qualité de l'entreprise est définie dans l'ISO 9001: 2015 comme: « les orientations et intentions générales d'un organisme relatives à la qualité, telles qu'elles sont officiellement formulées par la direction » [7]. En d'autres termes, c'est l'engagement de la direction à s'inscrire dans une démarche qualité. Trois objectifs sont fixés dans la politique qualité à savoir la satisfaction des clients, l'engagement de tout le personnel de l'entreprise à la démarche qualité et avec le meilleur coût possible. Elle est signée par la Direction de l'entreprise et est communiquée partout dans l'entreprise de sorte à être connue de tous [17].

Les processus de l'entreprise sont un ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté, toujours selon l'ISO 9001:

2015. Les éléments d'entrée d'un processus sont généralement les éléments de sortie d'autres processus et inversement [7].

I.5.1 Rôle du système qualité pharmaceutique

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

- Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques adoptées ;
- Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, par la sélection et le suivi des fournisseurs ;
- Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;
- Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences réglementaires en vigueur ;
- Le stockage, la distribution et la manipulation des produits finis assurent la préservation de la qualité pendant toute leur période de validité.

Pour mettre en place un tel système, les ICH Q10 proposent l'utilisation de la gestion des connaissances et des risques qualité comme facilitateurs. Ils favorisent la réalisation des objectifs en apportant les moyens nécessaires à la prise des décisions qui concernent la qualité des produits.

En effet, la gestion des connaissances est une approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés et aux composants. Elle permet de ce fait d'utiliser les données provenant des études de validation, des expériences de fabrication et des activités de maîtrise des changements pour garantir la qualité et permettre l'amélioration continue.

De même, la gestion des risques qualité fait partie intégrante du système qualité pharmaceutique. Elle permet une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler les risques potentiels de qualité. Elle facilite l'amélioration de la performance des procédés et de la qualité des produits [18].

I.5.2 Eléments du système qualité pharmaceutique

Le système qualité pharmaceutique est composé de quatre (4) éléments qui doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée :

- **Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit :** Les entreprises pharmaceutiques doivent planifier et exécuter un système de surveillance afin de s'assurer du maintien d'une phase de maîtrise. Un système efficace de surveillance fournit « l'assurance de l'aptitude continue des processus et contrôles à fabriquer un produit de qualité attendu et permet d'identifier les secteurs pouvant faire l'objet d'amélioration continue » (ICH Q10). un tel système doit utiliser la gestion des risques qualité et fournir les outils de mesure et d'analyse des données statistiques pour identifier les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit. Il repose sur l'ensemble des retours, internes ou externes, faits sur la qualité des produits (réclamations, refus, non-conformités, anomalies, écarts d'audit ...).
- **Un système d'actions correctives et préventives (CAPA) :** Les entreprises pharmaceutiques doivent mettre en place un système CAPA pour répondre aux problèmes qualité liés aux réclamations, refus, non-conformités, rappels, déviations ou aux écarts d'audit. Une approche structurée du processus d'investigation doit être adoptée, elle doit avoir pour objectif de déterminer les origines des causes. La méthodologie CAPA permet l'amélioration du produit et du procédé et d'améliorer leur compréhension.
- **Un système de gestion des changements :** Il permet d'avoir une amélioration continue de l'entreprise de manière efficace et opportune. Il doit fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements. Les changements proposés sont évalués pour s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés et que, une fois initiés, ils ne présenteront pas d'impact délétère sur la qualité des produits.
- **La revue de direction :** Elle permet de vérifier que la performance des procédés et la qualité des produits sont présentes et maîtrisées. Elle inclut les résultats des inspections, audits et toutes autres évaluations dans le but d'identifier les améliorations à apporter, les besoins en formations, l'ordonnancement des ressources [18].

I.5.3 Responsabilités et rôles de la direction

La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique est en place et est capable de satisfaire aux objectifs qualité. Le leadership et la participation active de la direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux. Les rôles, responsabilités et autorités sont définies, communiqués et mis en œuvre dans toute l'entreprise.

La direction doit :

- Participer à la conception, au déploiement, à la surveillance et au maintien du système qualité mis en place et démontrer un soutien fort et visible à ce dernier,
- Assurer un processus de communication efficace et opportun pour faire remonter les problèmes liés à la qualité,
- Définir les fonctions, rôles et responsabilités en matière de qualité dans l'ensemble de l'organisation,
- Conduire des revues de direction,
- Promouvoir l'amélioration continue,
- Engager les ressources appropriées [14].

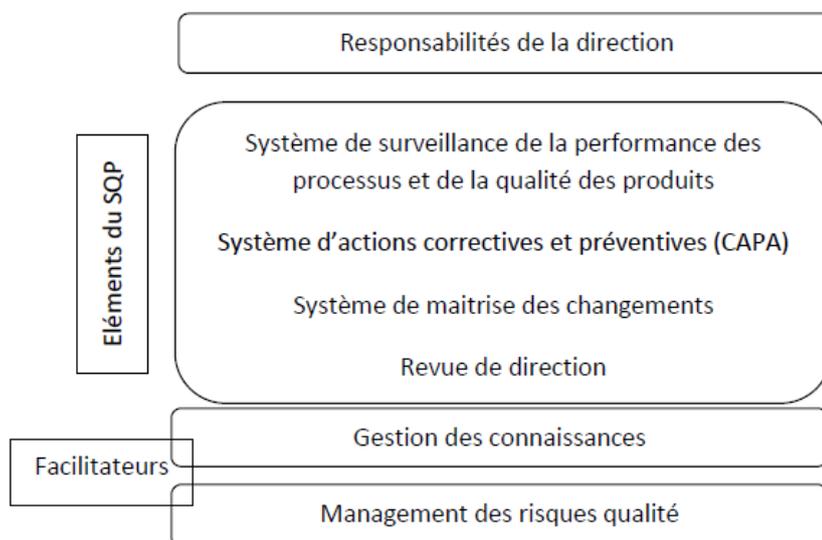


Figure I.7: Schéma illustrant les caractéristiques du SQP selon l'ICH Q10

I.5.4 Amélioration continue du système qualité pharmaceutique

L'entreprise doit maintenir un certain niveau de qualité de son système qualité pharmaceutique et donc l'intégrer dans sa démarche d'amélioration continue. De la même manière qu'une revue de direction de la performance des procédés et de la qualité des produits doit être conduite, une revue de direction du système qualité pharmaceutique doit être menée.

De plus, la direction doit s'assurer que des mesures de surveillance des éléments internes et externes à l'entreprise ayant un impact sur le système qualité sont mises en place. Ces éléments peuvent être une évolution dans la réglementation, une innovation pour la gestion du système qualité, des changements d'orientation de l'entreprise ou un changement de droit de propriété d'un produit. Les observations faites suite à la revue de direction du système qualité pharmaceutique et la surveillance des éléments internes et externes peuvent aboutir à l'amélioration du système qualité, la réorganisation des ressources, une mise à jour de la politique qualité et donc des objectifs qualité et à la communication de ces observations [14].

Selon l'ICH Q10, les activités devant être mises en œuvre afin de gérer et d'améliorer en continu le système qualité pharmaceutique sont les suivantes :

- Disposer d'un processus formalisé pour revoir de manière périodique le système qualité. Ce processus doit permettre de mesurer la réalisation des objectifs.
- Gérer de manière efficace la documentation et la communication autour des actions mises en œuvre dans le cadre de la politique qualité de l'entreprise.
- Surveiller les facteurs internes et externes impactant le système qualité, tels que les nouvelles réglementations et recommandations, les innovations, les changements dans l'environnement et les objectifs commerciaux.

I.6 Outils qualité

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

situation. Une bonne connaissance de leur apport et de leur utilisation est nécessaire pour mener à bien une démarche d'amélioration de la qualité.

La sélection des outils listés ci-dessous est réalisée selon ceux qui sont les plus connus et les plus utilisés dans les industries pharmaceutiques.

I.6.1 Questionnaire

Le questionnaire est l'un des outils de base de la qualité. Il permet la collecte "sur le terrain" de toutes les informations nécessaires pour l'exploitation simple et rapide de celles-ci. C'est un outil de diagnostic qui est élaboré en fonction du but recherché : recueil de données ou enquête.

Les questions ne doivent pas être ambiguës, la réponse attendue est :

- Une affirmation / une négation
- Une valeur, une observation
- Un choix parmi plusieurs propositions

I.6.2 QQQQCP

Le QQQQCP est une technique de structuration de l'information qui permet de cerner le plus complètement possible un problème donné sur la base des questions

Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?

Cet acronyme correspond aux initiales des questions auxquelles on doit répondre :

Tableau I.1: Tableau explicatif de l'outil QQQQCP

QQQQCP	Questions
Qui ?	-Qui a constaté le problème ? -Qui fait quoi ? -Qui est concerné ?
Quoi ?	-De quoi s'agit-il ? -Qu'à-t-on observé ?
Où ?	-Où cela s'est-il produit ? -Sur quel équipement ? -A quelle place dans le processus ?
Quand ?	-Quand le problème a-t-il été découvert ? -Depuis quand y'a-t-il ce problème ?
Comment ?	-Comment s'est produit le problème ? -Avec quoi ?
Pourquoi ?	-Dans quel but ?

Une variation de cette méthode existe, le QQQCCP qui inclut une autre question : "Combien ?" qui fait référence à l'importance du problème.

I.6.3 Diagramme de flux

Aussi nommé cartographie procédé ou logigramme, l'objectif de cette méthode est de représenter le procédé de façon simple, claire et adaptée au niveau de détails strictement nécessaire. La représentation s'appuie sur les étapes fonctionnelles reliées entre elles par une seule flèche et auxquelles il faut indiquer les limites du procédé : début et fin.

Chaque étape est représentée par un symbole :

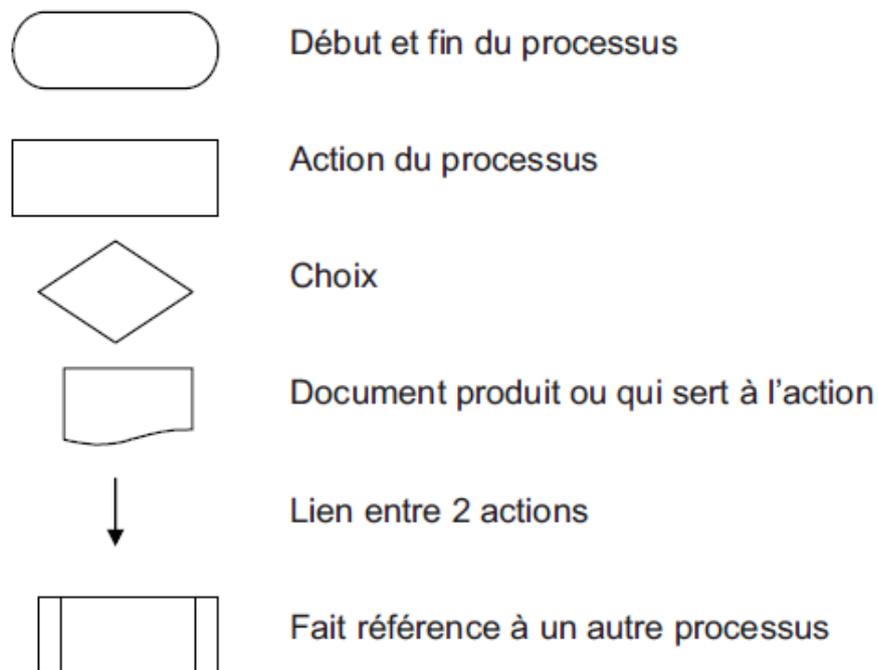


Figure I.7: les symboles du diagramme de flux

Ensuite, il faut vérifier le flux défini :

- Le processus décrit correspond-t-il au processus prédéfini ?
- Le processus décrit est-il le processus utilisé en routine ?
- Ne pas oublier les références : titre, date, rédacteur

Le découpage du procédé en étapes :

- Facilite la vision globale du procédé et sa communication
- Permet la formation des utilisateurs en incorporant des informations clés

I.6.4 Brainstorming

Aussi nommé remue-méninges, le brainstorming est une méthode collective de recueil d'idées sur un problème donné afin de faciliter la recherche des causes et / ou des solutions. C'est l'expression par un groupe de personnes d'un maximum d'idées ou d'opinions sur un sujet donné.

- **Etape 1 : Organisation**

Tout d'abord, il faut constituer un groupe composé d'un animateur et de participants, ne dépassant pas une dizaine de membres. L'animateur définit et présente précisément le sujet pour lever toute ambiguïté et se consacrer à celui-ci.

- **Etape 2 : Réalisation**

Cette étape correspond à la collecte des idées, des réflexions ou des commentaires.

Il existe deux approches possibles :

- Approche 1 : échange verbal, l'animateur écrit sur le tableau / écrit sur un post-it pour faciliter l'étape 3
- Approche 2 : chaque participant écrit ses idées en quelques minutes sur un post-it en un minimum de mots et en mettant un post-it par idée

- **Etape 3 : Exploitation :**

Le but est de regrouper et analyser les idées émises au cours de la séance.

L'exploitation des idées peut se faire par thèmes émergents de la discussion ou bien par thèmes prédéterminés (approche 5M : Main d'œuvre, Matériels, Milieu, Matières, Méthodes).

I.6.5 Les 5 Pourquoi

Cet outil permet d'aller plus loin dans la recherche des causes d'une déviation et trouver la cause racine à l'origine du problème. Cette méthode se base sur la répétition de la question "Pourquoi" 5 fois.

Le brainstorming ou la méthode 5M ont permis de lister les causes possibles pour un problème. Les causes les plus probables vont être sélectionnées et testées sur le terrain. On vérifie ainsi qu'elles sont bien à l'origine du problème.

A partir de la cause réelle validée, le groupe de travail essaie de "remonter" à la cause racine en se posant la question "Pourquoi cette cause à l'origine du problème est-elle apparue ?" En théorie cette question devrait être posée 5 fois mais en pratique 2 ou 3 fois suffisent.

I.6.6 Méthode 5M – Ishikawa

La méthode 5M est un outil créé et diffusé par Ishikawa, ingénieur japonais à l'origine des cercles de qualité. Appelé aussi diagramme en arêtes de poisson ou diagramme cause-effet, elle permet :

- D'identifier les multiples causes possibles pour un problème
- De hiérarchiser et d'organiser les causes

Ces causes sont regroupées par famille autour des 5M :

- Main d'œuvre : exécutants, services
- Matériels : équipements, machines, locaux
- Milieu : environnement physique et humain, condition de travail, aspect relationnel
- Matières : consommables, éléments à transformer dans le processus
- Méthodes : correspond à la façon de faire (instructions, procédures)

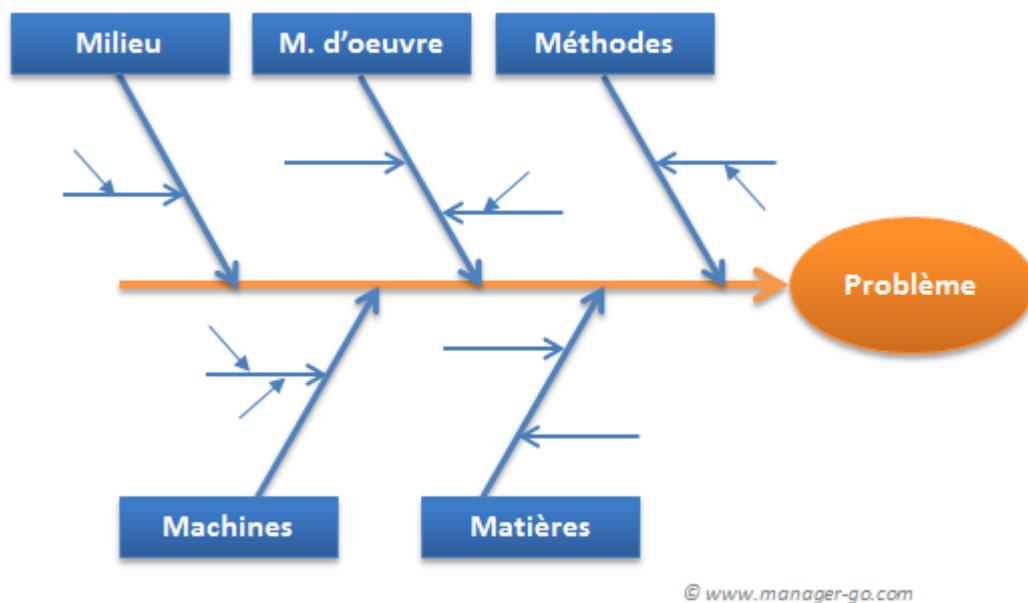


Figure I.8: Schéma d'un diagramme d'Ishikawa (diagramme cause-effet)

A partir du problème observé (tête du poisson), elle permet de répondre à la question : quelles peuvent en être les causes ? Chaque réponse est ajoutée au diagramme selon le domaine concerné (arêtes du poisson). Pour chaque domaine, on peut identifier les sous-domaines correspondants au niveau de détail :

- Ligne centrale : effet
- Arêtes : cause principale
- Extensions : détails sur la cause

Cette méthode s'est développée en incluant d'autres critères : on parle de méthode 6M pour inclure la Monnaie et de méthode 7M pour le Management.

I.6.7 Vote simple ou pondéré

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

Il existe 2 formes de votes:

- vote simple : une voix par participant
- vote pondéré : chacun vote individuellement en attribuant 3 points pour l'élément le plus important, 2 points pour celui qui vient en 2^{ème} position et 1 point pour la 3^{ème} proposition
- 1^{ère} variante : chaque participant dispose d'autant de points qu'il y a de solutions plus un et il les attribue à son gré
- 2^{ème} variante : chaque participant dispose de 15 points qu'il répartit à son gré sur une ou plusieurs idées

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

Le traitement est fait sous la forme d'une matrice à 2 entrées (problèmes ou solutions / participants).

Tableau I.2 : vote simple ou pondéré

Sujets	Participant 1	Participant 2	Participant 3	Participant 4	Total des points	Ordre de priorité
A						
B						
C						
D						
E						

La solution retenue sera celle qui aura obtenue le plus de points.

I.6.8 Matrice de compatibilité

C'est un outil d'aide à la prise de décision en s'appuyant systématiquement sur des critères de choix. Il peut s'agir de la sélection d'un problème, d'une solution ou d'une action à entreprendre. Lorsque l'une des solutions est compatible avec le plus grand nombre de critères, celle-ci est considérée comme optimale.

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

- la liste des problèmes, solutions ou actions à comparer
- la liste des critères de choix

Tableau I.3: matrice de compatibilité

Solutions Critères	S1	S2	S3	S4	S5
C1					
C2					
C3					

On porte alors dans chaque case une évaluation :

- + en cas de compatibilité avec le critère
- - en cas d'incompatibilité avec le critère
- ? si impossibilité de décider ou si une étude plus approfondie est nécessaire

I.6.9 Analyse multicritère

L'analyse multicritère a pour but de choisir, parmi plusieurs solutions, la solution optimale en se basant sur des critères de choix pondérés. Elle permet d'accéder à un choix plus objectif que les méthodes précédentes.

L'analyse se présente sous forme d'un tableau "solutions x critères" : la solution optimale est celle qui obtient la note pondérée la plus élevée.

Tout d'abord, il faut identifier toutes les solutions possibles ainsi que les critères de choix, ce sur quoi l'on va s'appuyer pour faire le choix. Ensuite, il faut pondérer chaque critère par un coefficient en fonction de l'importance relative que l'on souhaite lui donner dans le choix. On peut, par exemple, attribuer à chaque critère un coefficient compris entre 1 et 3. Puis, on établit le tableau "solutions x critères" et on note les solutions vis-à-vis de chaque critère (note entre 0 et 5). Enfin, on multiplie chaque note par le coefficient de pondération correspondant et on obtient les totaux pour décider du choix de la solution.

Tableau I.4 : un diagramme multicritère

	Critère 1	Critère 2	Critère 3	Critère 4	Critère 5	Total	Priorités
Pondération des critères							
Proposition 1							
Proposition 2							
Proposition 3							
Proposition 4							
Proposition 5							
Proposition 6							

I.6.10 Diagramme de Pareto

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

Son objectif est d'hierarchiser et de visualiser l'importance relative des différentes causes liées à une déviation pour les classer par ordre décroissant d'importance.

Il permet de faire un choix de priorités sur l'action à entreprendre pour résoudre le problème apparu sur un produit ou un procédé [19].

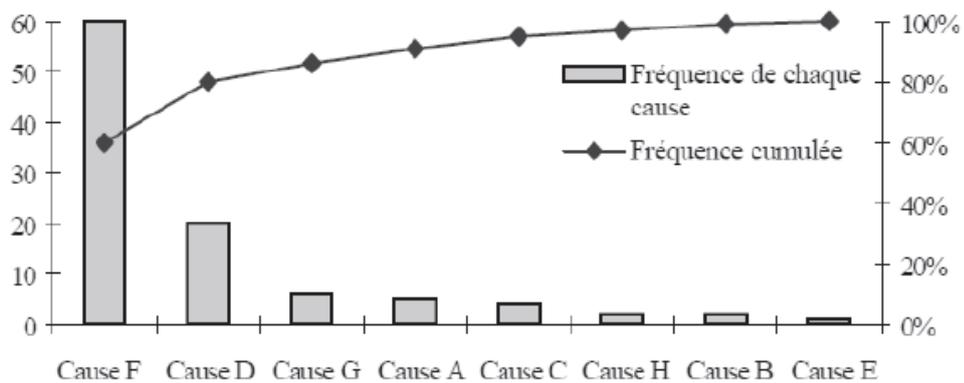


Figure I.9: Schéma d'un diagramme de Pareto

I.6.11 AMDEC

L'AMDEC signifie Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité.

Cette méthode permet d'analyser un procédé pour identifier les potentiels modes de défaillance, leurs effets potentiels, leur criticité en fonction de leur occurrence et de la possibilité de leur détection. Elle permet de définir et prioriser les actions pour accepter, réduire ou contrôler les risques :

- Identifier les défaillances, leurs effets et leurs causes
- Identifier les moyens de contrôle
- Calculer la criticité de ces défaillances selon les tables de cotation et la formule :

$$\text{Gravité (de l'effet) * Occurrence * Détection = Criticité}$$

L'AMDEC permet de hiérarchiser et prioriser les risques selon la criticité ainsi que de déterminer et planifier les actions correctives et préventives.

La méthodologie de l'AMDEC se décompose en plusieurs étapes :

- **La préparation** : pour définir le sujet et former un groupe de travail
- **L'analyse des défaillances** : où l'on identifie tous les modes de défaillances potentielles
- **L'évaluation des défaillances** : qui correspond à la pondération des défaillances potentielles. Pour cela, on détermine 3 critères :
 - La gravité G
 - La probabilité d'occurrence O
 - La probabilité de non détection D

La cotation de chaque critère est généralement réalisée entre 0 et 5. Le produit des 3 notes précédentes permet d'obtenir la criticité.

- **La définition du seuil de criticité** : qui correspond à la valeur de criticité pour lequel le risque est acceptable et pour lequel la recherche d'actions correctives est nécessaire
- **La mise en place des actions correctives** : permet de définir un plan d'action pour réduire la valeur de la criticité sur les défaillances où le niveau de risque est jugé inacceptable

Enfin, il faut reprendre l'analyse à la première étape après le plan d'action qui a modifié le processus afin de réévaluer le risque pour ne pas en créer de plus importants que ceux qui ont été supprimés [20,21].

Processus : Etapes	Défaillance des étapes élémentaires	Causes de défaillance	Effets des défaillances	G	O	D	Criticité : G*O*D	Action corrective

Figure I.10: Exemple de synthèse de l'application de l'AMDEC à un processus

I.6.12 Outils statistiques

Les outils statistiques sont utilisés tout au long du processus d'analyse pour détecter un changement dans un procédé ou un produit ou évaluer l'impact d'un changement volontaire ou non.

Les informations sont analysées selon le but recherché :

- Prioriser les causes ou le domaine d'investigation
- Détecter ou prévoir les défaillances par l'analyse a posteriori et / ou en cours
- Identifier les paramètres critiques
- Vérifier un réglage ou contrôler la conformité d'une production
- Vérifier l'efficacité d'une mesure corrective [19].

Ces outils qualité peuvent être utilisés à différentes étapes de la résolution de la déviation.

Tableau I.5: Utilisation des outils qualité

Etapes Outils	Identifier le problème	Recherche des causes	Recherche des solutions	Choix de la solution	Mise en œuvre de la solution	Efficacité de la solution
Questionnaire	X	X				
QOOQCP	X					
Diagramme de flux		X				
Brainstorming	X	X	X			
5 Pourquoi		X	X			
Méthode 5M- Ishikawa-		X	X			
Vote simple ou pondéré				X		
Matrice de compatibilité				X		
Analyse multicritère				X		

Diagramme de Pareto	X	X				X
AMDEC				X		X
Outils statistiques		X	X	X		X

**CHAPITRE II :
METHODOLOGIE
DE LA GESTION
D'UNE DEVIATION
QUALITE**

Afin de maintenir un système de gestion des déviations qualité, il faut d'abord bien comprendre la déviation en elle-même, savoir déterminer les causes à l'origine de cette déviation et son impact quant au devenir du produit.

II.1 Qu'est ce qu'une déviation ?

Une déviation est une anomalie constatée au cours des opérations de fabrication, de contrôle, maintenance ou de qualification.

C'est un écart par rapport à une norme, une règle ou une opération qui peut être provisoire ou définitive. Cette dernière nécessite une étude d'impact qui amène à une décision.

Nous distinguons 2 types de déviations.

- Déviations Mineures : sont des déviations dont les changements n'ont pas d'impact sur la qualité du produit et ne nécessitent aucun suivi sur le produit ou autre activité
- Déviations Majeures : sont des déviations dont le changement pourrait avoir un impact sur la qualité du produit ou la productivité du procédé, cela concerne les changements de matières premières, article de conditionnement, des équipements de production, de l'environnement de fabrication, de la méthode de production ou de contrôle. Dans ce cas-ci, les actions correctives sont nécessaires afin de s'assurer que le produit est conforme à sa spécification.

De plus, il peut s'agir, d'une part, de déviations internes comme les déviations qualité internes à proprement parler ou toute remarque issue d'audits internes. D'autre part, on distingue les déviations externes qui concernent les réclamations ou toute remarque issue des inspections des autorités.

Parmi l'ensemble des déviations enregistrées sur un site, les déviations qualité sont, en général, les plus courantes.

Une déviation qualité est un écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit pendant une étape de fabrication ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux BPF. Les déviations sont évaluées selon l'écart à la conformité et / ou au risque qu'elles présentent pour la santé du patient et / ou les exigences des autorités réglementaires [22].

La gestion d'une déviation se fait en plusieurs étapes :

- Détection du problème
- Description du problème
- Analyse des écarts
- Identification des causes potentielles
- Identification de la cause racine
- Décision qualité
- Définition de la solution la plus adaptée
- Mise en œuvre de la solution
- Mesure de l'efficacité de la solution

Les étapes 1 à 5, correspondent au processus de détection, déclaration d'une déviation et du processus de root cause analysis (RCA).

L'étape de décision qualité permet de statuer sur l'impact qualité de la déviation sur le produit. Cette décision est prise au vu de l'ensemble des informations collectées durant l'étape de RCA.

Enfin, les étapes 7,8 et 9 correspondent au processus « corrective action, preventive action » CAPA.

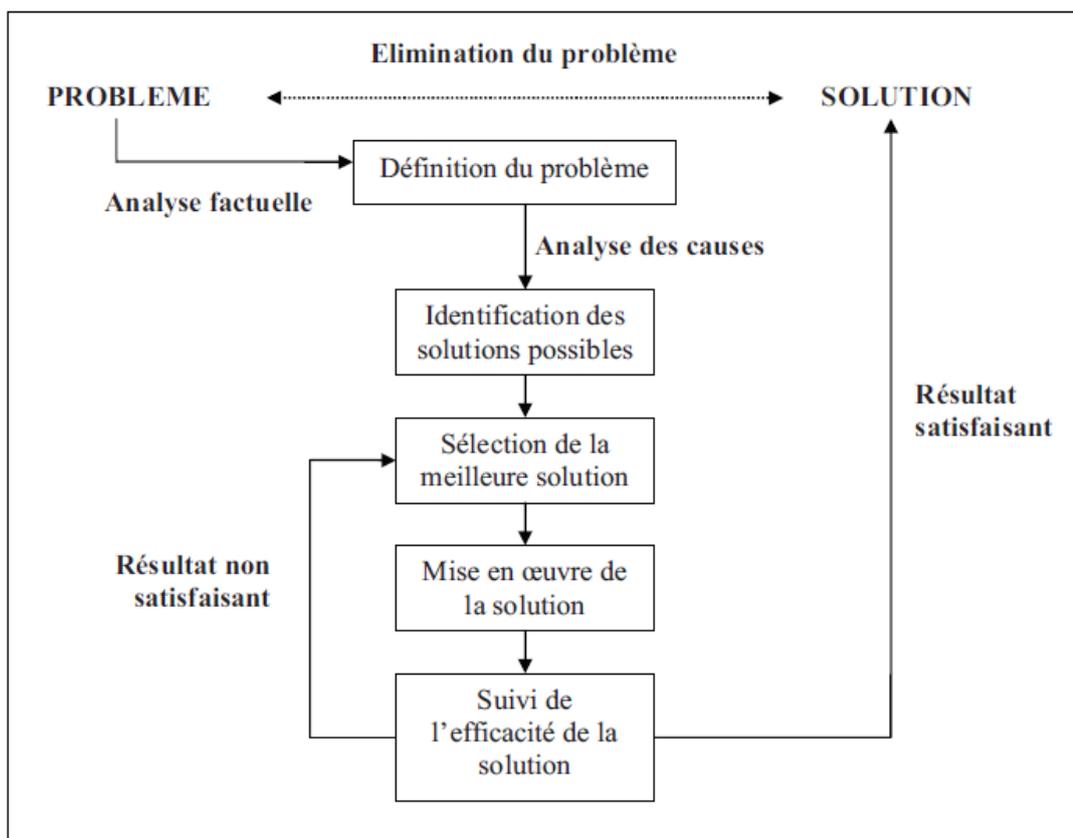


Figure II.1: Schéma de la méthode de résolution de problème

➤ Comment renseigner la fiche de déviation ?

Informations sur la déviation (à remplir par le département ayant constaté la déviation)	
Département ou service émetteur :	N° de la déviation :
Désignation de l'item (nom, dosage, forme, code)	Historique : Délai :
N° de lot :	
Taille de lot :	
Description de la déviation	
Description de l'écart (donner un bref aperçu sur l'écart constaté)	
Etendu de l'écart (déterminer la portion touché par cet écart)	
Cause et origine de la déviation :	
Actions immédiates :	
Rédigé par :	Vérifié par :
Date : Visa :	Date : Visa :
Actions préconisées	

Actions correctives :	Département concerné :	Echéance :	Date de clôture :
Actions préventives :	Département concerné :	Echéance :	
Approbation des actions préconisées (par tous les départements impliqués)			
Département de production Date : Visa :	Autres département Date : Visa :	Département AQ Date : Visa :	
Clôture de la fiche de déviation			
Département AQ Date : Visa :		Département technique Date : Visa :	

Figure II.2: Fiche de déviation

II.2 Conduite de l'investigation

L'investigation est une enquête suivie pour délimiter la déviation relevée et déterminer les causes premières. Ceci nécessite une étude d'impact qui amène à une décision.

Selon les BPF, tous les écarts dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies.

Tout d'abord, pour clairement identifier le problème il convient d'avoir le recueil des faits qui permet de décrire le problème. Il doit être réalisé avant de qualifier la déviation.

Ensuite, vient la recherche de la cause racine ou cause première. La cause première est l'ensemble des facteurs qui ont contribué à créer le fait générateur de la déviation qualité et le résultat indésirable qui en a suivi. Si cette cause était éliminée ou modifiée, cela aurait prévenu le résultat indésirable. Pour cela, il convient de lister toutes les causes possibles.

Puis vient l'étape qui permet d'éliminer les causes pour lesquelles il y a la preuve que celles-ci ne peuvent pas être retenues : vérification des documents de traçabilité, réalisation de tests (auto-contrôle d'appareils, contrôles sur le produit) et / ou interviews de personnes.

On ne retient que les causes probables qui doivent être approfondies pour trouver la cause racine.

Enfin, il y a l'évaluation des impacts : il faut déterminer le périmètre de la déviation c'est-à-dire son importance sur le produit et / ou le système impacté, sa récurrence, les risques pour le patient, les conséquences réglementaires et les effets sur l'organisation du service.

II.3 Mise en place d'un plan d'action

Le traitement de la déviation est certes utile puisqu'il permet d'évaluer l'impact sur le produit et de mettre en place des actions immédiates qui sont des actions prises rapidement pour sécuriser un produit. Néanmoins, ce traitement n'est pas nécessairement suffisant et il faut parfois agir plus en profondeur en mettant en place un plan d'action. Ce dernier correspond à l'ensemble des CAPAs liées à une déviation et qui sont mises en place.

Il existe différents niveaux d'actions pour les CAPAs :

- ***une correction*** : action prise pour éliminer une non conformité détectée
- ***une action corrective*** : action prise pour éliminer la cause d'une non conformité détectée ou une situation indésirable pour prévenir sa récurrence
- ***une action préventive*** : action prise pour éliminer la cause d'une non conformité potentielle ou une situation potentiellement indésirable pour prévenir son occurrence.

La recherche de CAPAs est fonction du niveau de la déviation, de l'existence d'actions similaires, des ressources et des difficultés de réalisation.

II.4 Mesure de l'efficacité

Une revue d'efficacité est une étude portant sur l'efficacité des actions correctives et préventives implémentées pour éviter la récurrence d'une déviation. La revue d'efficacité nécessite l'identification, la mise en place et le suivi de paramètres permettant de mesurer cette efficacité.

Des PIR (Post Implementation Review) peuvent être demandées dès l'ouverture d'un CAPA afin de suivre leur efficacité. Il s'agit de choisir une ou plusieurs données liées au CAPA, de les suivre durant un temps donné et d'analyser les résultats. Un objectif chiffré doit être mis en place dès la création, cet objectif sera alors comparé aux résultats afin d'apprécier l'efficacité des actions réalisées. Une PIR peut par exemple tracer la tendance avant et après la mise en place d'une action sur un temps donné.



**CHAPITRE III : MISE
EN OEUVRE D'UN
SYSTEME DE
TRAITEMENT DES
DEVIATIONS
QUALITE**

Dans le cadre de ce travail, nous avons mis en exergue la problématique soulevée par l'évaluation et l'estimation du niveau de déviation observé lors d'un process.

Nous avons montré pourquoi il était plus que nécessaire de développer cette approche qui pourra être informatisée et qui soit à la fois rapide, fiable et rationnelle et aussi capable d'offrir une formalisation de la connaissance et du savoir des experts dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

L'approche a été basée sur la décomposition de cette déviation à travers le risque engendré et sa détectabilité.

Ce chapitre s'appuie sur quelques cas pratiques rencontrés lors de mon stage dans l'industrie donnée, qui a conduit à la révision du processus de gestion des déviations.

Dans un premier temps, nous avons présenté la nouvelle approche de gestion des déviations et l'établissement d'un plan CAPA dont le but est d'optimiser la gestion des déviations qualité.

III.1 Présentation de l'approche

Dans l'industrie pharmaceutique, le moindre écart à une procédure donne lieu à une déviation, qui doit être réglée dans les brefs délais. En effet, Les membres de l'équipe sur place traitaient les déviations différemment, au meilleur de leurs possibilités.

Alors, une analyse a mis de l'avant plusieurs problèmes et trouvé leurs causes racines ce qui a donné l'idée d'adopter un système informatisé.

Cette approche a comme objectif principal de réduire le délai de traitement. Sa priorité numéro 1 est de résoudre la déviation. Lors d'un événement impliquant la création d'une déviation, une personne est nommée dans chaque secteur concerné. Cette personne doit résoudre le problème ou charger un délégué. La réunion de lancement doit se dérouler dans les 24h qui suivent l'évènement, sur le terrain. Chaque membre concerné doit porter sa combinaison et va auprès de l'opérateur pour se faire expliquer le problème. Cela accélère la compréhension et donne à chacun l'opportunité de comprendre vraiment la réalité de la situation. Un tableau est mis en place avec la description de la déviation, les impacts et l'analyse des causes racines (avec un 5M). Plus tard, une personne est chargée de mettre à jour toutes les informations dans le système et d'obtenir de façon formelle toutes les approbations données sur le terrain.

L'implantation de ce nouveau mode de fonctionnement sera un peu longue au début, en plus, ce fonctionnement devient complexe quand il y a beaucoup de déviations en même temps, car il est très demandé par l'équipe qui résout le problème. Cependant, les grands bénéfices sont une réduction du délai moyen de traitement, et une réduction des récurrences.

Au delà du processus, c'est toute l'équipe qui doit être formée à cette nouvelle démarche. Tous les animateurs se rencontrent de façon hebdomadaire pour faire le point sur les déviations en cours et s'entraider sur les solutions techniques à apporter ou sur la méthodologie du fonctionnement. C'est également un temps pour harmoniser les façons de faire, ce qui facilite l'implication des autres secteurs : quelque soit l'animateur, c'est la même démarche qui est mise en œuvre.

En somme, un problème se résout plus facilement avec une équipe incluant des opérateurs sur le lieu de l'action que seul dans un bureau ou avec une équipe loin du terrain dans une salle de réunion.

III.1.1 Approche gestion des déviations

Ce système permet aux entreprises de suivre et gérer un vaste éventail de déviations. Ces dernières peuvent prendre différentes formes :

- problèmes de laboratoire,
- non-conformité de fabrication,
- non-conformité de la part des fournisseurs,
- non-respect des procédures par le personnel.

Ce système de calcul des écarts garantit également la gestion du cycle de vie d'une déviation dans son intégralité : origine, investigation, analyse de la cause source, exécution d'actions correctives et préventives (CAPA), conduite du changement qui s'ensuit et analyse d'efficacité.

Ce dernier fournit une solution logicielle de déviation qualité automatisée entièrement configurable, suffisamment souple pour répondre aux besoins particuliers des procédures de l'entreprise. Elle garantit aussi un environnement contrôlé et rigoureux, à même d'atténuer les risques et de faciliter la conformité et le respect de la réglementation.

Une approche de gestion des déviations permet :

- L'évaluation du niveau de la déviation et le niveau du risque relatif aura une incidence sur les actions à prendre et les solutions à apporter.
- L'optimisation des actions CAPA
- Une maîtrise des changements procès.

Dans ce qui suit, on se propose de décrire la méthode de traitement et l'évaluation des déviations rencontrées à travers un système indiciel nous permettant de prendre connaissance sur le niveau du risque induit par la déviation et aussi d'évaluer le niveau de cette déviation.

Cette étude se base sur l'analyse des procédures de gestion des déviations qualité et des CAPA proposées. C'est le département d'Assurance Qualité qui sera en charge de la gestion de ces déviations c'est-à-dire:

- L'évaluation de la déviation
- L'enregistrement
- Le traitement de l'investigation et la résolution
- La détermination, le suivi et la vérification de l'efficacité des actions correctives et préventives

III.1.2 Objectifs

L'objectif de cette démarche consiste à implémenter sur les sites de production Pharmaceutique un système permettant de gérer les processus pour les déviations qualité.

Les principaux objectifs sont de:

- Optimiser et sécuriser la gestion et le suivi:
 - Des déviations qualité
 - Des investigations AQ associées
 - De la mise en place des actions correctives et préventives
- Permettre un retour d'expérience efficace par une gestion harmonisée de ces processus

Les bénéfices attendus sur le site de production avec l'utilisation de ce nouveau système sont:

- L'harmonisation des méthodes de travail: utilisation d'un outil commun à l'ensemble du site
- Un gain de temps majeur car il y a qu'une seule source d'information et une mise à jour instantanée pour tous les acteurs
- Une meilleure efficacité avec notifications et informations en temps réel
- Une transparence accrue par le partage des données sur le site ou un secteur défini
- Un travail d'équipe plus efficace puisque tous les acteurs du traitement de la déviation suivent facilement les progrès de l'investigation et des CAPAs
- Une réactivité améliorée avec le travail en réseau par un processus clair et simplifié
- Un suivi optimisé des CAPAs à tous les niveaux hiérarchiques
- Une revue d'efficacité avec le retour d'expérience pour réduire les risques d'occurrence [23].

III.2 Utilisation du système

Ce système de gestion des déviations est conçu pour aider les industries pharmaceutiques à réduire les risques, améliorer la qualité de leurs produits, renforcer la sécurité du lieu de travail et gérer la conformité. Ce dernier est accessible par tout le monde mais surtout par les débutants de l'assurance qualité pour centraliser les processus qualité et automatiser la gestion de rapports de déviations.

Ce système répond aux besoins d'une gestion intégrée pour le suivi des déviations qualité. En général, 3 personnes sont impliquées dans le traitement d'une déviation et des CAPAs correspondantes. Ce système répond aux besoins d'accélérer les démarches et d'améliorer la communication entre toutes les personnes impliquées dans la boucle de traitement d'une déviation jusqu'à sa clôture. Cette gestion optimisée du travail d'équipe permet d'impliquer rapidement tous les acteurs et d'uniformiser la manière de traiter toutes les déviations.

La démarche de traitement de ces déviations est basée sur 4 flux [23] :

- La déclaration et l'enregistrement de la déviation et des actions immédiates prises pour corriger les conséquences de la déviation observée
- L'investigation pour comprendre et expliquer la déviation
- La mise en place de CAPAs qui visent à empêcher la répétition des déviations
- La mesure d'efficacité des corrections, des actions correctives et préventives mises en place

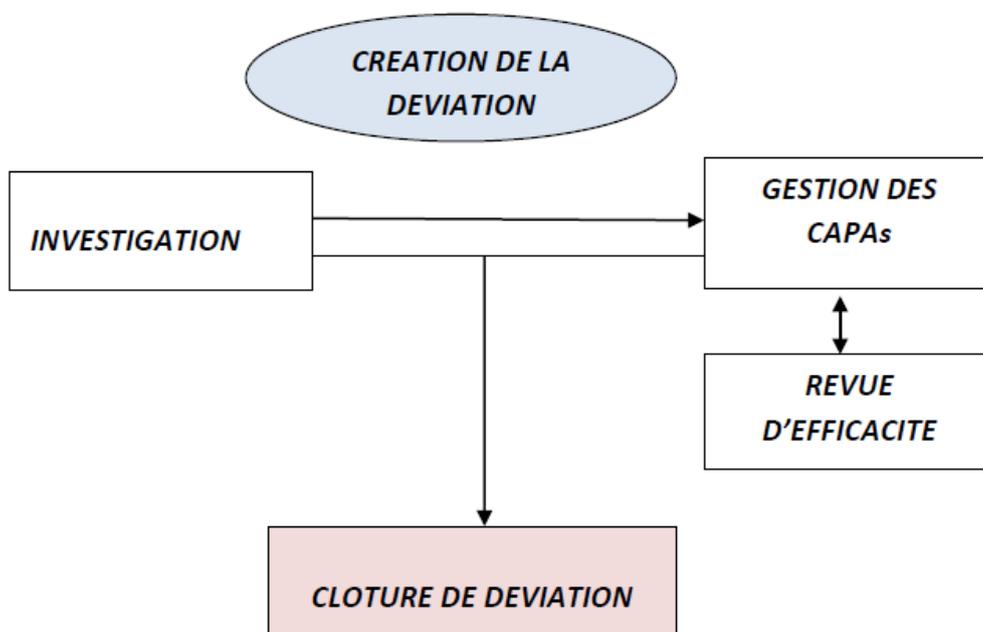


Figure III.1: Schéma organisationnel de la gestion d'une déviation

III.2.1 Gestion de la déclaration d'une déviation

La logique de création d'une déviation se fait avec 2 étapes :

- Création de la déviation
- Acceptation et évaluation de la déviation par le responsable de secteur pour débiter l'investigation

La déclaration d'une déviation nécessite 2 acteurs : un créateur de la déviation et un responsable du secteur. Lors de l'observation d'une déviation, la personne ayant les droits de création d'une déviation enregistre le détail correspondant. Le créateur de la déviation envoie cette dernière à un responsable de secteur.

Une commission sera mise en place composée de l'AQ, la production, de contrôle qualité et la maintenance afin de statuer sur le devenir de cette déviation à savoir son évaluation par rapport au système qualité qui dépendra des mesures à prendre pour lever cette anomalie et empêcher son occurrence.

III.2.2 Gestion de l'investigation

Une fois le niveau déviation est déterminé, une opération d'investigation est enclenchée afin de déterminer les causes racines de ce problème et étudier les différentes possibilités de solutions à travers des actions correctives et préventives.

La commission mise en place de gestion de cette déviation aura la faculté de juger nécessaire qu'il y'aura une investigation ou non selon le cas observé.

Cette déviation reste ouverte tant que l'AQ et le directeur technique n'ont pas approuvé l'efficacité des solutions à apporter dans le délai.

III.2.3 Evaluation de la déviation

L'évaluation de la déviation fait partie intégrante de l'investigation. Elle se base sur un processus de traitement qui impose de coter la sévérité de l'impact d'une déviation, des probabilités d'apparition et de la capacité à le détecter:

- L'évaluation de la sévérité de l'impact d'une déviation et de son occurrence renseigne le niveau de risque associé

- Le niveau de risque associé à la détectabilité de la déviation définit le niveau de déviation ou de criticité
- La revue des déviations majeures et critiques doit être effectuée régulièrement par l'équipe de direction du site

L'utilisation de matrices communes permet de formaliser et d'uniformiser l'évaluation des déviations. La gestion de cette évaluation par le département qualité d'un site se base sur la mesure de la sévérité, de l'occurrence et de la détectabilité. En ressortant le niveau de risque et le niveau de déviation correspondant.

III.2.3.1 Sévérité de l'impact de la déviation

L'évaluation de la sévérité d'une déviation permet d'évaluer l'importance de l'impact d'une défaillance potentielle ou d'un risque. Au fil de l'investigation, l'expert qualité peut délimiter de manière efficace les contours de la déviation et effectuer une évaluation affinée de la sévérité réelle de l'impact de la déviation.

L'évaluation de la sévérité est faite selon 4 niveaux:

- Mineure
- Modérée
- Majeure
- Sévère

❖ Indice de la Sévérité d'impact

Indice	Niveau de sévérité impact
1	Mineur
2	Modéré
3	Majeur
4	Sévère

L'indice est une valeur numérique alloué à chaque type de niveau selon son estimation d'impact.

III.2.3.2 Occurrence

L'évaluation de l'occurrence d'une déviation permet d'évaluer la probabilité qu'il ait lieu et qu'il se répète à l'avenir. L'évaluation réelle de l'occurrence, effectuée une fois que

l'investigation touche à sa fin, s'appuie sur la compréhension de la déviation et sa probabilité de répétition.

On compte 5 niveaux d'occurrence:

- Extrêmement rare
- Rare
- Occasionnelle
- Probable
- Quasi certaine ou inconnue

❖ **Indice de l'occurrence**

Indice	Niveau d'occurrence
0.25	Extrêmement rare
0.5	Rare
1	Occasionnelle
2	Probable
3	Quasi certaine

III.2.3.3 Détectabilité

La détectabilité est la capacité à découvrir ou déterminer l'existence, la présence ou le fait d'un risque.

On distingue 3 niveaux pour la cotation de la détectabilité:

- Faible
- Modéré
- Elevé

❖ **Indice de la détectabilité**

Indice	Niveau de détectabilité
1	Faible
2	Modérée
3	Elevée

III.2.3.4 Niveau de risque

Le niveau de risque est la combinaison de la sévérité de l'impact d'une déviation à sa probabilité d'occurrence. La résultante de cette matrice est caractérisée par un niveau de risque

- Faible
- Modéré
- Élevé.

Le niveau de risque est donné par la formule suivante :

$$\text{Niveau de risque} = f_{\text{Impact}} \cdot I_{\text{Impact}} + f_o \cdot I_o$$

Avec : $f_{\text{Impact}} = \frac{I_s}{I_s + I_o}$ et $f_o = \frac{I_o}{I_s + I_o}$

Et :

f_{Impact} : facteur de pondération de sévérité de l'impact

f_o : facteur de pondération d'occurrence

I_{Impact} : indice de sévérité de l'impact

I_o : indice d'occurrence

Le calcul du niveau de risque est représenté comme celui-ci :

Tableau III.1: Calcul de niveau de risque

Niveau de risque					
		Sévérité			
		Mineure	Modérée	Majeure	Sévère
Probabilité d'occurrence	Quasi certaine/inconnue	0.85	1.65	2.78	3.77
	Probable	2.32	1.7	2.64	3.60
	Occasionnelle	1	1.66	3.25	3.4
	Rare	1.66	2	2.6	3.32
	Extrêmement rare	2.50	2.60	3	3.56

Et à partir de ces résultats on peut classer le niveau de risque selon la plage suivante :

Tableau III.2: Classement du niveau de risque

Plage de niveau de risque	Niveau de risque
$Nr \leq 2$	Faible
$2 < Nr \leq 3$	Modéré
$Nr > 3$	Elevé

Et la matrice qui représente les niveaux de risque est comme celle-ci :

Niveau de risque					
		Sévérité			
		Mineure	Modérée	Majeure	Sévère
Probabilité d'occurrence	Quasi certaine/inconnue	faible	Faible	modéré	Elevé
	Probable	modéré	Faible	Modéré	Elevé
	Occasionnelle	faible	Faible	Elevé	Elevé
	Rare	Faible	Faible	Modéré	Elevé
	Extrêmement rare	modéré	Modéré	Modéré	Elevé

III.2.3.5 Niveau de déviation

Le niveau de déviation est la combinaison du niveau de risque d'une déviation à sa détectabilité.

La résultante de cette matrice est caractérisée par un niveau de déviation :

- Mineur
- Majeur
- Critique.

On distingue **3 types de déviation** selon leur criticité:

- **Déviation critique:** correspond à une déficience d'un produit, d'un système ou d'un service qui peut 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 affecte potentiellement la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit, ou la capacité de répondre aux exigences liées aux BPF
- **Déviation mineure:** c'est une déviation non classée comme critique ou majeure, qui impacte potentiellement un système lié aux BPF, une utilité, un équipement, un

produit, un composant, un environnement ou la documentation, mais qui n'affecte pas la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit

Le calcul du niveau de déviation est donné par la formule suivante :

$$\text{Niveau de Déviation} = fr.Ir + fd.Id$$

Avec : $fr = \frac{Ir}{Ir+Id}$ et $fd = \frac{Id}{Id+Ir}$

Et : **fr** : facteur de pondération de niveau du risque

fd : facteur de pondération de la détectabilité

Ir : indice de niveau du risque

Id : indice de détectabilité

Alors le calcul du niveau de déviation est représenté comme celui-ci, si on prend les indices de risque suivants :

Indice	Niveau de risque
1	Faible
2	Modéré
3	Elevé

Tableau III.3: Calcul de niveau de déviation

Niveau de déviation				
		Niveau de risque		
		Faible	Modéré	Elevé
Détectabilité	Faible	1	1.66	2.5
	Modérée	1.67	2	2.6
	Elevée	2.5	2.6	3

Et à partir de ces résultats, on peut classer le niveau des déviations selon la plage suivante :

Tableau III.4 : Classement des niveaux de déviation

Plage de niveau de risque	Niveau de déviation
---------------------------	---------------------

$Nd \leq 1.5$	Mineure
$1.5 < Nd \leq 2.5$	Majeure
$Nd > 2.5$	Critique

La matrice du niveau de déviation est présente comme celui-ci :

		Niveau de déviation		
		Niveau de risque		
		Mineure	Modérée	Majeure
Déteçtabilité	Faible	Mineure	Majeure	Majeure
	Modérée	Majeure	Majeure	Critique
	Elevée	Majeure	Critique	Critique

Ces résultats nous ont permis d'estimer et de quantifier les déviations en fonction des niveaux de risques, et chaque niveau correspond à une plage d'indice spécifique.

Donc notre nouvelle approche permet aux jeunes responsables et aux directeurs à estimer le niveau de déviation et le niveau de risque par la méthode indicielle qu'on a utilisée.

III.2.4 Etude de cas réels

Afin de mieux comprendre comment évaluer le niveau de déviation, on se propose d'appliquer cette approche sur quelques déviations rencontrées lors de mon stage au sein de BIOPHARM.

Le tableau ci-dessous présente différentes déviations qualités qui ont été jugées majeure, majeure, critique et mineure, en suivant l'ordre du tableau, selon les responsables de l'AQ. L'application de cette approche indicielle nous permettra de prendre une décision concernant le niveau de ces déviations, et par la suite comparer les résultats.

Tableau III.5 : Exemples de déviations rencontrées lors de mon stage et l'évaluation de leur niveau avec notre approche

N° lot	Déviaton	Causes	Actions	Is	Io	Id	Nr	Nd
28/29	collage des poinçons au niveau de la presse à comprimer KORSCH générant ainsi un déchet de 8.5 kg	une lubrification insuffisante du granulé qui donne lieu à un mauvais écoulement au niveau de la trémie de la presse à comprimé.	Un « REPROCESSING » a été réalisé sur les granulés des lots 028 et 029 en rajoutant de stéarate de magnésium, puis en mélangeant pendant 10 minutes à une vitesse de 12 trs/min au niveau du mélangeur Orthogonal.	2	1	3	1	2.5
126	présence des blocs de principe actif constaté lors du transfert du PSF de produit (ovule) vers la cuve de stockage.	Le PA utilisé lors de la fabrication du produit « ovule » a un aspect de blocs. une anomalie est détectée auparavant lors de la fabrication des Cp avec le même PA. Une réclamation fournisseur a été établie. Lors de l'incorporation du PA en bloc, ce dernier n'a pas pu être broyé et une quantité de 2.1kg est restée en forme de masse de blocs retrouvée à la fin avant le transfert du PSF.	-Reprocessing du process de fabrication avec broyage et homogénéisation des blocs du principe actif retrouvé -Effectuer une demande d'analyse sur le PSF à partir de la cuve de préparation -Concassage des blocs du PA manuellement avant début de chaque fabrication de lot avec ce N° contrôle.	3	2	3	2.6	2
341	Présence de morceaux de plastique sur le filtre qui sert à filtrer le produit lors du transfert	L'anomalie s'est déclenchée suite à une panne électrique dans la pompe de transfert, un nettoyage majeur de la pompe de transfert est effectué après	-Le nettoyage majeur de la pompe de transfert doit se faire normalement selon la procédure avec l'utilisation de flexibles branchés à la pompe de transfert (dans ce cas ; le nettoyage majeur a été fait manuellement par	4	0.25	1	3.77	2.5

		intervention du service maintenance. lors de drainage en l'eau chaude de la pompe, un morceau de tuyau s'est fragmenté par la lame de la pompe et il est resté stagné à l'intérieur de la pompe. Ce fragment est passé vers le flexible de transfert au moment du transfert vers la cuve de stockage et il est enfin retrouvé sur le filtre	le préparateur par l'introduction du tuyau dans à l'intérieur de la pompe) - La boîte électrique de la pompe de transfert n'est pas étanche et elle est fixée pré de la terre ce qui augmente la possibilité de contact direct avec l'eau. -Changer la boîte électrique avec un cache étanche. -Changer la position de la pompe et la faire monter pour éviter le contact direct avec l'eau et éviter la récurrence de cette panne électrique.					
H209, H210	Problème de decalottage des comprimés lors de l'étape de la compression	Il s'agit du 1 ^{er} lot de validation, lancé pour la 1 ^{ère} fois sur la machine KORSCH. Le paramétrage de la machine n'était pas adéquat (les paramètres introduits selon l'historique du produit ne donnent pas de bons résultats)	Un changement du diamètre de poinçons (inférieur) a permis d'avoir tous les paramètres de contrôle physique conformes.	2	0.5	2	1.7	2

La classification de niveau de ces déviations sera le suivant :

Déviations	Niveau de déviation
Lot 28/ 29	Majeure

Lot 126	Majeure
Lot 341	Majeure
Lot H209/ H210	majeure

➤ **Discussion**

Les déviations ont été toutes jugées majeures selon notre approche.

L'utilisation de matrices communes permet de formaliser et d'uniformiser l'évaluation des déviations qualité. La gestion de cette évaluation par le département d'AQ sur un site de production se base sur la mesure de sévérité, de l'occurrence et de la détectabilité en ressortant le niveau de risque et le niveau de déviation correspondante.

III.3 Gestion d'un plan CAPA

La création de CAPA dans le système est faisable dès que l'expert qualité décide de mener une investigation pour traiter la déviation. Il n'est pas possible de créer une CAPA si l'expert qualité décide que le traitement de l'événement ne mérite pas d'investigation. Le traitement des CAPA nécessitera plus ou moins d'étapes de traitement.

Lors de la création d'une CAPA, le créateur décrit l'action qu'il préconise d'implémenter, précise le type de CAPA concerné (Action Corrective, Action Préventive) ainsi que la date planifiée pour l'implémentation de la CAPA et le Responsable d'implémentation de celles-ci. Le créateur de la CAPA peut ainsi la soumettre au responsable de l'implémentation. Cette action engendre l'envoi de notifications à l'expert qualité et au responsable de l'implémentation.

Le processus CAPA est géré par une procédure qui définit la démarche à adopter pour la gestion des problèmes qualité rencontrés sur le site. Elle décrit les conditions de mise en œuvre des actions correctives et préventives en vue d'éviter la survenue et/ou d'empêcher la récurrence des déviations, des non-conformités et des réclamations des clients.

Comme précédemment énoncé, l'un des moyens pour s'inscrire dans une démarche d'amélioration continue pour l'industrie pharmaceutique, dans le but de maîtriser les différents procédés et produits, et donc de respecter les différentes exigences réglementaires, est la mise en place d'un processus de gestion des actions correctives et préventives. Cependant, mettre en œuvre un tel système n'est pas évident.

En effet, une entreprise mal organisée peut dépenser beaucoup d'énergie et de temps à vouloir minimiser des risques qui sont déjà apparus et qui réapparaissent et n'ont plus les moyens de s'assurer que d'autres risques ne surviennent pas. Ce concept d'actions correctives et préventives est porté depuis plus de soixante ans par des qualitiens tels que Crosby, Juran, Feigenbaum et Deming et permet de réduire les coûts dus à la non-qualité.

Une action corrective est définie comme telle selon l'ISO 9001: 2015: « Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable » et « Une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition alors qu'une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence ». Ainsi, une action corrective n'est mise en place qu'à la suite d'une investigation ayant conduit à déterminer la cause racine du problème.

L'action corrective est à distinguer de la correction (ou action curative), qui est une action immédiate prise pour résoudre un problème sans nécessairement mettre en œuvre les étapes permettant de remonter à la cause racine, contrairement à l'action corrective. De ce fait, le problème premier peut ne pas être détecté et l'incident se reproduit [24].

Toujours selon l'ISO 9001: 2015, une action préventive est une « action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable ».

Cette même norme ajoute que « Une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence, alors qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition ».

L'entreprise doit bien comprendre le concept d'action préventive: celui-ci ne doit pas être associé au fait de prévenir la récurrence d'une non-conformité ou autre situation indésirable, mais bien à la prévention permettant de potentielles non-conformités, ou autre situation indésirable, de ne pas survenir. Ces actions préventives sont mises en place suite au déroulement du processus CAPA. Cette prévention est d'un grand intérêt pour l'industrie pharmaceutique puisqu'elle réduit les coûts en comparaison au temps et à l'argent dépensés dans le fait de solutionner une non-conformité ou autre situation indésirable déjà apparue. De ce fait, le système de gestion des actions correctives et préventives peut être défini comme tel: une approche systématique incluant des actions nécessaires pour corriger (correction), éviter la récurrence (action corrective) et éliminer la cause d'une non-conformité et autres problèmes qualité (action préventive).

Pour aboutir à la mise en place d'actions correctives et préventives efficaces, l'entreprise doit dérouler plusieurs étapes dans une approche fondée sur le risque [25]. Ces différentes

étapes sont résumées dans le processus ci-dessous et sont développées dans les paragraphes suivants.

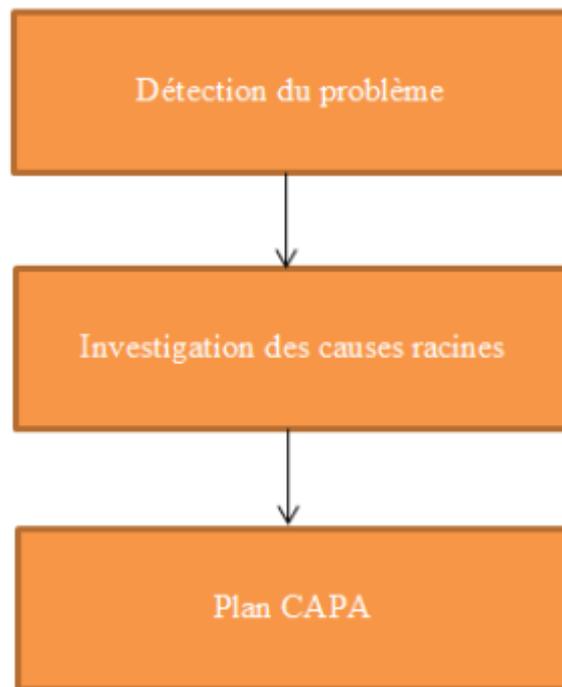


Figure III.2: Etapes du système de gestion des actions correctives et préventives

III.3.1 Détection du problème

La première étape du système de gestion des actions correctives et préventives consiste en la détection du problème. Le fait de ne pas pouvoir détecter les problèmes fait que ces derniers sont non connus de l'entreprise, donc non traités, et ainsi des produits non conformes peuvent être mis sur le marché avec un risque potentiel pour les patients.

Un pré-requis à la détection du problème est sa définition. Selon le dictionnaire Larousse, un problème est une question à résoudre dans un domaine quelconque, qui se présente avec un certain nombre de difficultés et d'obstacles. La complexité de l'industrie du médicament fait que les laboratoires pharmaceutiques font face à de multiples problèmes: financiers, organisationnels ou qualité. Les problèmes qualité font partie du périmètre de surveillance des autorités réglementaires citées précédemment. Ces problèmes peuvent être plus ou moins importants et entraînent un non-respect des exigences liées au client, au produit, au management de la qualité, à la qualité mais également à la réglementation.

III.3.1.1 Sélection des données source

Les exigences mentionnées à la fin du paragraphe précédent sont documentées, au sein de l'entreprise, par l'intermédiaire de processus, des procédures, des spécifications et cahier des charges, notamment, et qui sont parties intégrantes du système qualité pharmaceutique. Afin de s'assurer que ces exigences sont bien respectées, les laboratoires pharmaceutiques mettent en place des moyens de contrôle. Ce sont donc des moyens de détection de problèmes: in process control, contrôle qualité, audits internes ou externes, inspections, notamment. Ils permettent de recueillir des preuves documentées dans des fiches d'anomalies, des fiches « OOS » pour « Out Of Specifications », des rapports d'audits et d'inspections ou des réclamations clients.

L'ICH Q10 exige que l'entreprise pharmaceutique doit bénéficier d'un système d'actions préventives et correctives, issues des investigations sur les réclamations, les refus, les non-conformités, les rappels, les déviations, les écarts d'audit et d'inspection et les tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. Ces différentes données sources sont non exhaustives et ne sont pas limitées au site de l'entreprise, mais doivent provenir de l'ensemble des sites du laboratoire pharmaceutique.

Il est très important de surveiller le plus possible de ces données d'entrée, de sorte à obtenir une liste la plus exhaustive possible des problèmes présents au sein de l'entreprise car ceux non détectés à ce niveau-là ne seront pas inclus aux phases suivantes du processus CAPA. Il ne faudrait faire abstraction d'aucun problème, même si la cause de celui-ci ne paraît pas évidente.

Les moyens d'identification des problèmes vus précédemment doivent être adaptés aux objectifs et capacités de l'entreprise, et aux conséquences encourues. Des informations pertinentes et à jour sont importantes. Le personnel ayant des connaissances et une formation appropriée doit être impliqué dans l'identification [26].

III.3.1.2 Description du problème

Pour que l'investigation soit efficace, il faut, avant toute chose, décrire de façon la plus exhaustive possible, quel est le problème. Il faut l'exprimer clairement de sorte à ce que tout le monde le comprenne et sans orienter directement sur des hypothèses quant aux causes possibles.

Il est donc impératif d'obtenir le plus d'informations possibles sur le problème à étudier. Un des outils le plus couramment utilisé et le plus adapté est le QOOQCP, [19]. D'autres

outils sont également utiles pour décrire le problème comme les logigrammes, la frise chronologique ou l'analyse des changements.

Les logigrammes permettent à l'équipe d'investigation de vérifier si ce qui est décrit et devrait être fait, en théorie, correspond bien à ce qui est fait en pratique. C'est important de faire cette vérification car partir du principe que ce qui est écrit est réellement fait peut avoir des conséquences importantes sur la description du problème.

L'objectif de la frise chronologique est de déterminer à quel moment le problème a commencé en arrangeant les événements dans leur ordre d'apparition. Ceci permet d'avoir une visualisation claire du contexte. La technique d'analyse des changements, comme son nom l'indique, met en lumière les différents changements qui ont eu lieu au niveau du procédé et qui ont pu engendrer les causes racines au problème [25]. Avant de passer à l'étape d'investigation proprement dite, cette description du problème doit faire l'objet d'une revue par l'équipe en charge du processus CAPA et, s'il apparaît que des informations sont manquantes, alors celles-ci sont à rechercher et intégrer [24].

III.3.1.3 Analyse d'impact initial

Une fois le problème détecté, une première évaluation de l'impact doit être réalisée. Il s'agit d'apprécier l'étendue du problème, et donc, si d'autres lots, produits ou procédés ont été impactés, en se basant sur l'examen des conséquences induites par le problème. L'objectif est de s'assurer qu'aucun produit non conforme n'ait été mis sur le marché. Il est nécessaire de partir du principe que l'impact est très important, puisque la cause racine du problème n'a pas encore été recherchée et trouvée. C'est pourquoi, en cas de non-respect à une exigence d'un produit, tous les autres lots produits à partir des mêmes composants doivent être considérés comme potentiellement affectés, tout comme les lots contrôlés par le même équipement et par le même opérateur [25,26].

III.3.1.4 Eliminer les symptômes grâce aux corrections

La première action à mettre en œuvre suite à la détection d'un problème est la correction de celui-ci. Ceci doit être fait rapidement de sorte, par exemple, à ce que les produits impactés ne poursuivent pas le processus de fabrication en cours et qu'au final ces produits ne soient pas mis sur le marché. Les corrections peuvent être la mise en quarantaine du lot ou effectuer un tri dans le lot. Tout problème rencontré doit être corrigé et cette correction traite le symptôme du problème et non la cause racine. Ainsi, si le processus est répété, il est tout à fait possible que le problème réapparaisse [25].

III.3.1.5 Evaluation du risque

Evaluer le risque lié aux problèmes détectés est l'une des étapes les plus importantes du processus CAPA puisqu'elle permet de faire un tri parmi ceux-ci, de sorte à investiguer et donc traiter uniquement les plus critiques selon les critères de l'entreprise. Ceci permet de ne pas engorger le système de gestion des actions correctives et préventives et de ne pas utiliser des ressources à mauvais escient.

Pour identifier et évaluer de façon précise le risque, il est avant tout nécessaire de bien définir celui-ci et les termes associés, en l'occurrence ici, ceux concernant la santé des patients, lorsque le critère « santé des patients » est retenu par l'entreprise:

- Le danger: « cause capable de provoquer une lésion ou une atteinte à la santé », défini par les normes NF EN 292-1 et NF EN 1050.
- Une situation dangereuse: « toute situation dans laquelle une personne est exposée à un ou plusieurs dangers », définie par les normes NF EN 292-1 et NF EN 1050.
- Le risque: « combinaison de la probabilité et de la gravité d'une lésion ou d'une atteinte à la santé pouvant survenir dans une situation dangereuse » [27].
- Le dommage: « lésion et/ou atteinte à la santé », défini par les normes NF EN 292-1 et NF EN 1050.

Pour prendre un exemple plus concret, un audit interne a mis en lumière un retard dans la revalidation du nettoyage d'un mélangeur, ceci représente un danger. Le mélange de poudre, dans le but d'obtenir un mélange homogène, en utilisant ce mélangeur, représente une situation dangereuse. Le risque associé à cette situation dangereuse et au patient est le fait que le patient puisse être contaminé. Si tel est le cas, le dommage pour le patient peut être une atteinte à sa santé.

Ce risque est évalué en combinant la gravité de celui-ci, la probabilité de sa survenue et parfois sa détectabilité. Des grilles de cotation sont utilisées pour déterminer les niveaux de risques. Une fois les 3 paramètres combinés, le score obtenu, appelé criticité du risque, est

comparé aux autres risques côtés et les risques avec la criticité la plus élevée sont alors traités. Le risque peut être classé en mineur, majeur ou critique.

L'analyse peut être qualitative, semi-quantitative ou quantitative. La criticité du risque obtenue est exprimée elle aussi quantitativement ou qualitativement. Si le risque est décrit quantitativement, une échelle numérique est utilisée, tandis que si le risque est décrit qualitativement, des descripteurs tels que «élevé», «moyen» ou «faible» sont utilisés.

Toute décision quant à l'investigation et au traitement ou non d'un risque doit toujours être argumentée et documentée. Celle-ci possède une part de subjectivité. En effet, même si les risques sont classés selon des critères préétablis, il est nécessaire de remettre ces risques dans leur contexte global. Ainsi, la cotation des risques est tributaire de la quantité et qualité des informations recueillies et de la possible interdépendance des risques notamment. Toutes ces informations doivent transparaître dans l'argumentaire, et ceci permet de proposer aux décideurs un niveau de confiance dans la détermination du risque.

L'analyse de risque aura été précédée par l'établissement du cadre de celle-ci avec notamment les différentes décisions possibles à prendre ainsi que les critères menant aux différentes prises de décisions. De ce fait, si un risque est jugé mineur et qu'il peut être traité en mettant en place une action correctrice immédiate, alors le problème peut être clôturé sans investigation mais documenté. En revanche, si le risque est critique ou la cause non identifiable sans investigation plus poussée, alors ceci entraîne la phase d'investigation des causes racines.

L'évaluation du risque permet également à l'entreprise de déterminer quel sera le délai pour clore l'investigation des causes racines. Ce délai varie en fonction de la criticité du risque. Cette évaluation du risque doit être documentée [25,26].

III.3.1.6 Analyse des barrières

L'analyse de risque, décrite dans le précédent sous-chapitre, doit inclure la vérification de toutes les barrières physiques et administratives mises en place au sein de l'entreprise et relatives au problème. Le niveau de risque dépend de l'adéquation et de l'efficacité des contrôles existants et les questions à se poser durant la vérification sont les suivantes:

- Quels sont les contrôles existants pour un risque en particulier? Ainsi, les caractéristiques de conception, les employés, les processus et les systèmes associés doivent être identifiés.

- Est-ce que ces contrôles traitent de façon convenable le risque réduisant celui-ci jusqu'à un niveau acceptable ?
- Est-ce que ces contrôles fonctionnent comme souhaité et se montrent-ils efficaces au moment opportun ?

Les barrières physiques sont les plus fiables pour stopper les problèmes. Les barrières administratives sont, quant à elles, moins fiables car reposent sur l'action et le comportement humains.

Le niveau d'efficacité pour un contrôle particulier peut être exprimé qualitativement, semi quantitativement ou quantitativement. Il peut être utile d'enregistrer la mesure de l'efficacité du contrôle de façon à trancher entre améliorer le contrôle en place ou apporter une nouvelle solution de traitement du risque [25,26].

III.3.2 Investigation des causes racines

La deuxième étape du processus CAPA est l'investigation des causes racines du problème. En présence d'un problème, les entreprises ont tendance à déterminer que sa cause est d'origine humaine, ou le fruit d'un non-respect des procédures, aboutissant à une reformation du personnel qui, très souvent, ne résoudra pas le problème. En effet, dans la majorité des cas, l'entreprise n'a pas approfondie sa connaissance de la cause du problème par la réalisation d'une investigation poussée. Cette dernière conduit à trouver la cause racine qui est à différencier du symptôme.

D'autre part, il est fréquent que les problèmes détectés proviennent d'une combinaison de plusieurs causes et même de leur interaction, c'est pourquoi une méthode systématique d'investigation est nécessaire pour identifier ces dernières [25].

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

III.3.2.1 Symptômes, facteurs de causalité, causes racines

Afin de déterminer les causes racines à un problème, il est primordial de savoir faire la distinction entre ce qui est un symptôme, un facteur de causalité et une cause racine. Ainsi, chaque non-respect d'une exigence détectée au sein de l'entreprise est un symptôme du problème mais il peut aussi être la cause d'un autre problème. Le symptôme est la preuve visible et matérielle qu'un problème existe. Pour mieux apprécier ce qu'est un symptôme,

on peut prendre l'exemple suivant: l'utilisation d'une matière première périmée peut être le symptôme d'une mauvaise gestion de stock mais également la cause d'un produit ne respectant pas les exigences [25].

Le symptôme peut être défini ainsi comme tout évènement ou condition qui découle d'un facteur de causalité et qui, de ce fait, indique son existence. La cause racine quant à elle est définie comme suit: une situation ou un évènement qui produit un résultat ou facteur de causalité [39], [40]. Pour visualiser les liens entre symptômes, facteurs de causalité et causes racines, un schéma est nécessaire (figure19):

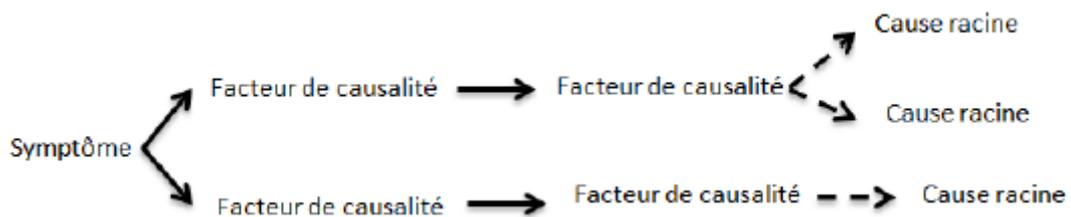


Figure III.3 : Schéma représentant le lien entre symptôme, facteurs de causalité et cause racine

Un symptôme peut avoir plusieurs facteurs de causalité et les facteurs de causalité peuvent également avoir plusieurs facteurs de causalité. Un des moyens utilisé pour identifier si l'entreprise est face à un symptôme, un facteur de causalité ou une cause racine est la méthode des 5Pourquoi [24].

III.3.2.2 Outils d'identification des causes racines

Après avoir recueilli toutes les informations nécessaires, il est temps de passer à l'identification des causes racines. L'objectif est de remonter depuis les symptômes jusqu'aux causes racines en passant par les facteurs de causalité [25]. Pour cela, il est nécessaire d'avoir une approche structurée basée sur une équipe d'investigation experte (il faut identifier les profils d'experts nécessaires), l'utilisation d'outils qualité qui ont fait leurs preuves, la créativité, un délai de réalisation adéquat et sur la mise en place d'un plan d'investigation [24]. Cette approche structurée est d'autant plus importante qu'il n'est pas rare que le problème étudié soit dû à une combinaison de causes racines, qui peuvent elles-mêmes être combinées. Ce qui complique la mise en évidence des causes racines et par conséquent la mise en place des actions correctives et préventives adaptées [25].

Le plan d'investigation formulé a pour but de collecter toutes les informations nécessaires concernant les causes liées aux problèmes de sorte à pouvoir les évaluer et aboutir à une conclusion fiable. Cette planification permet d'avoir une approche méthodique et professionnelle, en s'appuyant sur des ressources utilisées de manière efficace et de sorte à ce que l'effort fourni soit toujours aussi important. D'autre part, le plan permet de prévoir le recours à des ressources additionnelles.

Cependant, ce plan n'est absolument pas figé et doit évoluer en fonction de l'avancement de l'investigation. Le plan définit ce qui doit être fait, pourquoi et à quel moment, et doit comprendre les informations suivantes:

- La raison de l'investigation
- Un résumé des éléments du procédé potentiellement en cause
- Quelle revue documentaire sera effectuée
- Un protocole, en cas de tests additionnels,

Une fois le plan défini, l'investigation peut commencer en s'appuyant sur les outils qualité suivants:

- La frise chronologique
- La matrice de comparaison (qui permet de prioriser les causes racines à étudier)
- Le brainstorming
- Les 5 Pourquoi
- Le diagramme d'Ishikawa
- Le diagramme de Pareto
- L'arbre des défaillances
- L'arbre des causes

Une fois les causes racines déterminées, l'entreprise est censée mettre au point une expérience de façon à engendrer la cause racine et vérifier que les symptômes apparaissent suite à cela. Malheureusement, il est parfois difficile de réaliser ce type d'expériences pour les entreprises (temps pris sur le temps de production...) [25].

III.3.2.3 Catégories de causes racines

Il est intéressant pour l'entreprise d'effectuer des revues des causes racines identifiées au cours des processus CAPA afin de repérer des tendances et prendre des décisions sur d'éventuelles actions à mener. Dans le but de faciliter cette tâche, l'industrie pharmaceutique peut créer une checklist des différentes catégories de causes racines de sorte à les classer avec une nomenclature commune. Pour un problème, le groupe de travail détermine via cette checklist les causes racines retenues ou non en y associant des commentaires, ce qui permet d'évaluer exhaustivement toutes les causes racines potentielles.

Cette liste n'a pas pour but d'identifier les causes racines, c'est un document qui sert d'appui, de base, pour exprimer la réflexion qui a été menée pour chaque cause racine listée. Ce n'est pas non plus un document figé, il peut être modifié au cours de l'investigation. Ainsi, les grands chapitres de cette liste habituellement rencontrés sont:

- La formation

- La performance du personnel

- La fiabilité du personnel

- Les matières

- Les équipements

- La documentation

- L'environnement

- La supervision et le management [25].

III.3.3 Plan d'actions

Une fois que la cause racine a été confirmée, l'entreprise doit concevoir un plan permettant d'éviter la récurrence de ces causes. Le plan se déroule en 4 étapes:

- L'identification d'actions correctives et préventives

- La vérification et la validation de ces actions avant leur implémentation

- L'implémentation des actions correctives et préventives
- L'évaluation de l'efficacité des mesures mises en place

Ainsi, la documentation associée au plan CAPA doit contenir la description détaillée de toutes les actions correctives et préventives établies, les modalités par lesquelles celles-ci vont être vérifiées et validées avant implémentation, les modalités concernant cette implémentation (avec les actions d'intérim si les actions correctives et préventives ne sont pas mises en place immédiatement) et, finalement, les modalités concernant la vérification de l'efficacité des actions.

Cette partie du processus CAPA est souvent minorée par l'industrie pharmaceutique qui axe principalement le système de gestion des actions correctives et préventives sur l'identification des causes racines. L'élaboration du plan nécessite un certain temps, 1 à 2 semaines en général. La réflexion doit porter non seulement sur la mise en place d'actions correctives dans les secteurs où le problème est apparu mais également sur les actions préventives potentielles à implémenter dans les secteurs qui pourraient subir les mêmes problèmes [25].

III.3.3.1 Définir des actions correctives et préventives

L'étape principale du plan d'actions consiste à définir quelles actions correctives et préventives doivent être mises en place. C'est la personne propriétaire du processus pour lequel le problème se pose qui est en charge de traiter le plan CAPA, et donc de définir avec le reste de l'équipe de travail les actions envisagées. Pour déterminer toutes les solutions possibles, il est intéressant d'utiliser la technique de brainstorming.

Ensuite, afin de déterminer les actions les plus pertinentes, différents outils d'aide à la décision peuvent être utilisés par l'équipe:

- L'analyse multicritère
- Le vote pondéré
- La matrice de compatibilité

L'analyse multicritère consiste à étudier les différentes solutions envisagées en fonction de critères préétablis. La liste des critères doit être la plus exhaustive possible et les différentes critères doivent être indépendants les uns des autres. Les critères les plus fréquemment rencontrés sont le délai de mise en œuvre de l'action, la tendance sans mise

en œuvre de l'action et l'impact de la mise en œuvre de la solution sur la résolution du problème. Comme dans le cadre de l'évaluation des risques, une grille de cotation est utilisée pour évaluer les solutions selon les critères établis.

Le vote pondéré permet de déterminer la solution à mettre en place parmi plusieurs proposées. Le principe est le suivant, chaque participant a trois choix à faire parmi les solutions proposées. Des points sont attribués à chaque choix: 3 points pour l'action la plus importante, 2 points pour la deuxième action la plus importante et enfin 1 point pour l'action la moins importante. Il existe une variante à cette façon de faire: chacun des participants possède 15 points qu'il attribue comme bon lui semble entre les différentes solutions d'actions. Suite à l'attribution des points par tous les participants, le total est calculé et l'action à mettre en place est ainsi déterminée. Le vote peut être visualisé sous forme d'un tableau à double entrée [25, 28, 29].

III.3.3.2 Validation et implémentation des actions

Avant toute mise en place des actions correctives et préventives précédemment définies, l'équipe de travail doit s'assurer que celles-ci seront effectivement efficaces. Il est cependant difficile pour les entreprises de pouvoir valider certaines actions. En effet, cela est lié au changement à apporter. Toute validation, contrôle des modifications, ou autres contrôles, requis au sein du système qualité pharmaceutique suite à ce changement, font objet de validation de l'efficacité des actions envisagées.

En plus de la mesure de l'efficacité de ces actions, l'équipe doit s'assurer que de nouveaux risques ne seront pas engendrés par leur mise en place. Une vérification en ce sens doit être menée.

Une fois ces différents aspects contrôlés et validés par l'équipe, les actions correctives et préventives peuvent être mises en place selon un délai prédéfini dans le plan CAPA. Il est à noter que suite à des inspections FDA, il a été mis en lumière que parfois les actions ne sont jamais implémentées, et ce, à cause d'un mauvais suivi des étapes finales du processus CAPA. C'est pourquoi les rôles et responsabilités de chacun jusqu'à la clôture du système CAPA doivent être prédéterminés et qu'une traçabilité quant à l'implémentation réelle des actions doit être instaurée [25].

III.3.3.3 Suivi de l'efficacité

Une fois les actions correctives et préventives mises en place, il est nécessaire, au bout d'une période de temps prédéfinie (3 ou 6 mois en règle générale même s'il est plus cohérent de le faire après 10ancements de processus aboutissant au problème), de vérifier que cette implémentation a été efficace. Cette dernière phase du processus CAPA est très souvent négligée par les laboratoires pharmaceutiques qui se contentent de penser que la réflexion quant aux actions à mettre en place a été suffisante pour que celles-ci, une fois implémentées, portent automatiquement leurs fruits. D'autant plus que les entreprises confondent souvent cette étape avec l'étape de vérification de l'implémentation effective des actions. Ceci, pourtant, n'est pas une évidence. En effet, l'investigation a pu aboutir à déterminer une cause racine qui n'est pas la bonne ou bien les actions correctives et préventives identifiées ont été mal choisies. Si tel est le cas, seul le suivi de l'efficacité permettra de prouver l'effet positif ou non des actions et, en cas d'absence d'effet positif, de remettre en cause le processus CAPA qui a été mené et donc de le reprendre.

Toutes les modalités (quand ? par qui ? comment ? quoi ? où ?) ont été préétablies au cours du plan CAPA. La réponse à la question « quoi ? » est très souvent erronée au sein des laboratoires pharmaceutiques. En effet, la réponse donnée est trop souvent la non-récurrence des symptômes du problème alors que la vraie réponse est la non-récurrence des causes racines. Cependant, là où les entreprises n'ont pas tort, c'est que les causes racines sont uniquement détectables par les symptômes qu'elles engendrent. Le principe du suivi de l'efficacité repose donc sur l'analyse minutieuse du processus sur lequel la cause racine a un impact. Il est d'ailleurs tout à fait possible que les mêmes symptômes réapparaissent mais que la cause racine soit nouvelle. Dans ces cas-là, un nouveau processus CAPA doit être lancé afin de déterminer si c'est bien la cause racine trouvée via le système de gestion des actions correctives ou préventives qui en est à l'origine ou bien s'il s'agit d'une nouvelle cause racine. Au contraire, un nouveau problème peut apparaître nécessitant l'initiation du processus CAPA et donc la recherche de la cause racine qui peut être la même que pour le problème précédemment traité. Alors l'action corrective qui avait été choisie n'était pas la bonne [25].

CONCLUSION

A travers ce mémoire, nous avons pu voir que les industriels sont tous soumis aux mêmes nombreuses exigences qualité, indispensables pour pouvoir produire des médicaments et réaliser un produit qui soit efficace, sûr et de qualité. Des systèmes sont décrits par les ICH et les lignes directrices afin d'identifier les points obligatoires et importants d'un système qualité ; ces documents servent de base à la mise en pratique du système qualité dans l'entreprise.

Toutefois, il ne suffit pas de se limiter à la simple application des normes, il faut faire évoluer constamment ses pratiques, par la maîtrise des défauts et une amélioration continue. Pour y parvenir beaucoup d'outils ont vu le jour pour définir, identifier, mesurer, choisir, collecter, analyser et visualiser les problèmes et les actions d'amélioration.

La maîtrise des risques qualité est l'un des objectifs majeurs des entreprises, quelque soit leur secteur d'activité. Néanmoins lorsqu'il s'agit d'une entreprise pharmaceutique, cela implique une plus grande importance, dans la mesure où le produit commercialisé est un médicament, ce qui par conséquent, touche au domaine de la santé publique. La mise en

place d'une gestion stricte et rigoureuse des risques relatifs à une déviation qualité est donc nécessaire pour tout établissement pharmaceutique garant de la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments mis sur le marché.

La politique qualité mise en place dans les industries pharmaceutiques concernant la gestion des déviations qualité vise à apprécier dès la description de l'anomalie, les conséquences sur le produit. Chaque déviation est évaluée afin de définir sa criticité, et ainsi d'en adapter son traitement, garantissant de ce fait un produit libéré exempt de risque. Bien que les déviations qualité constituent un facteur limitant de la qualité, elles représentent toutefois un élément indispensable à l'amélioration de celle-ci au sein des laboratoires pharmaceutiques.

Nous avons essayé de montrer que l'amélioration continue d'un système qualité repose avant tout sur la gestion des déviations qualité et donc la maîtrise des risques. L'idée de cette approche est un acte de conception et son adoption conduit logiquement à prendre des décisions objectives et donc des solutions efficaces.

Cette approche indicielle permet de réduire le temps de traitement des déviations et donne le droit à tous les animateurs de l'assurance qualité de contribuer à la résolution des déviations qualité puisque le système est accessible par les responsables de l'AQ mais aussi par les jeunes assureurs qualité, elle permet aussi de minimiser les risques et la récurrence des déviations par l'établissement d'un plan CAPA et ainsi sécuriser les produits.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives et des médicaments à usage humain (BPF partie III), ANSM, Bulletin Officiel N° 2015/12 bis, Paris
- [2] Cormerais M. Gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique, [Thèse d'exercice de pharmacie, Sciences du Vivant [q-bio]/Sciences pharmaceutiques]. Nantes, Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2014.
- [3] « Qualité : quelques notions clés - www.industrie.gouv.fr ». [En ligne].
Disponible sur:
<http://archives.entreprises.gouv.fr/2012/www.industrie.gouv.fr/portail/pratique/qualite/notions-cles-qualite.html>.
- [4] ICH Q10, Système Qualité Pharmaceutique, comité directeur de l'ICH, juin 2008.
- [5] ICH Q9, Gestion de Risque Qualité, comité directeur de l'ICH, novembre 2005.
- [6] ANSM, Bonnes Pratiques de fabrication, décision et annexe du 04 Décembre 2013.

[7] « 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.

[8] « Les Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives et des médicaments à usage humain (BO N° 2015/12 bis) ». [En ligne]. Disponible sur:

[http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2).

[9] « Roxane L. L'importance de l'approche qualité dans la mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique: Exemple d'Application des Méthodes d'Amélioration Continue pour Affiner la Traçabilité des Produits sur un Site Dépositaire Pharmaceutique. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy. Université de Lorraine. 2013. 122p».

[10] ICH. ICH Official web site: ICH. [En ligne] [Citation: 13 01 2015.]

<http://www.ich.org/home.html>.

[11] ISO 9001 – système de management de la qualité – exigences, novembre 2008

[12] ISO 9004 – gestion des performances durables d'un organigramme, approche de management par la qualité, décembre 2009

[13] FD ISO 10005 – système de management de la qualité lignes directrices pour les plans qualité – septembre 2005

[14] ICH-Quality Guidelines, [En ligne].

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

[15] Manager-go. PDCA : savoir utiliser la roue de Deming, [En ligne].
<https://www.manager-go.com/management-de-la-qualite/dossiers-methodes/pdca-deming-en-pratique>

[16] ASQ-Continuous Improvement, [En ligne]. <http://asq.org/learn-about-quality/continuous-improvement/overview/overview.html>

[17] Certification-iso-9001. L'ISO 9001 facile !, [En ligne]. <http://www.certification-iso-9001.fr/definitions/politique-qualite/>

[18] ASQ. Process View of Work, [En ligne]. <http://asq.org/learn-about-quality/process-view-of-work/overview/overview.html>

[19] A. ARDOUIN, Thèse, Les outils qualité : moteurs de l'amélioration continue au sein de l'assurance qualité, 2008

- [20] P. TCHORELOFF, Cours du Master Management de la Qualité, Analyse de risque en milieu industriel, 2011
- [21] <http://web-serv.univ-angers.fr/docs/etudquassi/AMDEC.pdf> (site consulté en janvier 2012)
- [22] AM. CHAUVEL – méthodes et outils pour résoudre un problème. 30 outils pour améliorer la qualité de votre organisation – Paris Dunod 1996
- [23] cours d'assurance qualité « gestion des déviations », D R. CHERIET Nabil, 2019
- [24] Roberts K, Ketola J. Correct! Prevent! Improve! Driving Improvement through Problem Solving and Corrective and Preventive Action, 1ère édition. Milwaukee: ASQ Quality Press; 2003. 134 p.
- [25] Pérez JR Handbook of Investigation and Effective CAPA Systems, 2ème édition. Milwaukee: ASQ Quality Press; 2016. 276 p.
- [26] Pérez JR. Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry, 1ère édition. Milwaukee: ASQ Quality Press; 2012. 289 p.
- [27] Lebatard MB. Le document unique: Evaluation des risques professionnels. Document présenté lors: Master 2 Qualité et Gestion des risques en santé. 2014-2015. Tours: Université François-Rabelais.
- [28] Papon R. Les outils de la qualité. Document présenté lors: Master 2 Qualité et Gestion des risques en santé. 2014-2015. Tours: Université François-Rabelais.
- [29] Cormerais M. Gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique, [Thèse d'exercice de pharmacie, Sciences du Vivant [q-bio]/Sciences pharmaceutiques]. Nantes, Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2014.

