

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

**La mise en place d'une base de données
standardisée pour la gestion des déviations**

Présenté par :

Melle OUL MOKHTAR Chaima

Encadré par :

Dr CHERIET Nabil

Année universitaire 2019/2020

المخلص

يخضع تصنيع الأدوية لرقابة شديدة وصرامة من قبل الهيئات التنظيمية، بحيث تلزمه احترام لوائح الشروط، خاصة تلك المتعلقة بالنوعية، وكل هذا من أجل أن تضمن للمرضى جودة وفعالية وسلامة وأمن المنتج المعروض في السوق.

وفي هذا المجال، قد يؤدي أدنى فارق في العملية إلى الانحراف وهو ما يجب تعديله في أقرب وقت، ولهذا فإن التسيير الأمثل للانحرافات يعتبر ذا أهمية قصوى.

وقد اعتمدنا في عملنا هذا على وضع قاعدة معلومات لتوحيد بيانات وصف الانحرافات بناء على ما تم تسجيله في شركة "أتي فارما" حتى يتسنى لمصلحة ضمان الجودة استقاء المعلومات اللازمة لمعالجة الانحرافات.

تسعى هذه الدراسة إلى فهم الانحراف بطريقة دقيقة، وهو ما سيضمن سرعة فعالية المعالجة، وبالتالي يتم تفادي تكرار حدوثها.

RESUME

La production des médicaments est sous la surveillance la plus rigoureuse des Agences Réglementaires, elle est soumise à de nombreuses réglementations et exigences notamment en matière de qualité, afin de garantir aux patients la qualité, l'efficacité, l'innocuité et la sécurité des produits mis sur le marché.

Dans ce domaine, le moindre écart à une procédure donne lieu à une déviation, cet écart doit être réglé au plus vite et une gestion optimale des déviations qualité est essentielle.

La méthodologie repose sur la conception d'une base de données de standardisation des énoncés de description des déviations à partir des déviations enregistrées de l'entreprise pharmaceutique AT Pharma de manière rationnelle afin de retenir les informations dont l'assurance qualité ont besoin lors de son traitement.

Cette approche permet de mieux comprendre la déviation chose qui assure la rapidité et l'efficacité de son traitement et donc éviter sa récurrence.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry tends to ensure for the patients the quality, the efficiency, the harmlessness and the security of the product on the market, therefore, the drug production is put under the most rigorous supervision of the regulatory agencies and this industry is obedient to multiple regulations and requirements especially for the quality part.

In this field, the slightest gap from the procedure gives rise to a deviation, it is the tool used by the quality assurance to ensure the traceability of any gap taking place both at the process and documentary level, this gap must be resolved as quickly as possible.

The methodology is based on the design of a database of standardization of the deviation description statements from the recorded deviations of the pharmaceutical company AT Pharma in a rational way in order to retain the information that the quality assurance needs during its treatment.

This approach allows us to better understand the deviation that ensures the speed and effectiveness of its treatment and therefore prevents its recurrence.

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, je remercie le Tout Puissant qui m'a donné la force et le savoir pour suivre mes études et réaliser ce travail...

Dieu merci !

J'exprime ma profonde gratitude à mon promoteur Dr. CHERIET Nabil pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de diriger ce travail, pour le temps qu'il m'a accordé, pour l'aide qu'il m'a apportée, pour sa patience et ses précieux conseils qui m'ont été un grand soutien et surtout pour m'avoir fait profiter de ses vastes connaissances dans le domaine.

Je tiens aussi à remercier les membres de jury d'avoir accepté de bien vouloir me consacrer du temps pour juger et évaluer mon travail.

Je remercie Messieurs ZMIRLINE Malik, MABDOUNE Amine et l'ensemble du personnel de l'entreprise AT Pharma pour leur aide et leurs conseils.

Je remercie également la direction, l'ensemble des enseignants et les professeurs de l'université de Blida 1 pour leur disponibilité et bienveillance durant mon cursus universitaire.

Mes remerciements vont particulièrement à mes parents et à toute ma famille pour leur soutien et amour inconditionnels et leurs encouragements durant tout mon parcours.

DEDICACE

A mes parents Zohir et Wassila

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance pour tout l'amour que vous m'avez donné.

Qu'Allah Le Tout Puissant vous protège et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mes très chers frères Chakib, Abdelkarim, Mohamed et Younes

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 cousine et ma meilleure amie Abir et Chayma

Malgré nos caractères différents, vous avez toujours été présentes pour moi. Je vous remercie pour toutes ces années à mes côtés. Alliant nos forces, nous savons aujourd'hui que nous pouvons aller jusqu'à décrocher la lune !

A ma chère grande famille

Mes tentes zoulikha et Nadia, mes oncles, mes cousins et cousines Hadil, Mirou, Zaza, Sihem, sousou et Rokia.

A tous mes collègues de la promotion 2019/2020

A toute personne qui m'a aidée à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux que j'aime, Merci.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
1 CHAPITRE 1 : LE SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE	2
1.1 Introduction :	2
1.2 La qualité :	2
1.2.1 Définitions :	3
1.2.2 Assurance qualité (AQ) :	5
1.2.3 Système management de la qualité (SMQ) :	7
1.3 Les instances réglementaires:	8
1.3.1 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) :	8
1.3.2 Le Conseil international pour l'harmonisation (ICH) :	10
1.3.3 L'organisation internationale de normalisation (ISO) :	11
1.4 Les outils de la qualité :	12
1.4.1 Les outils de base de la qualité :	12
1.4.2 Les nouveaux outils de la qualité (les outils du management de la qualité) :	19
2 CHAPITRE 2: LA GESTION DES DEVIATIONS QUALITE	27
2.1 Définition de la déviation :	27
2.2 Le système de gestion des déviations :	29
2.2.1 Analyse des déviations :	30
2.2.2 Les actions correctives et préventives (CAPA) :	31
3 CHAPITRE 3: METHODES ET TECHNIQUES EXPERIMENTALES	33
3.1 Introduction :	33
3.2 Problématique :	33
3.3 Présentation :	33
3.4 Outils et méthode de travail :	34
3.4.1 Outils de travail :	34
3.4.2 La méthode utilisée :	39
4 CHAPITRE 4: RESULTATS ET DISCUSSION	41
4.1 Résultats :	41
4.2 Discussion	50
CONCLUSION.....	52
BIBLIOGRAPHIE	54

LISTE DES FIGURES

Figure 1-1: les 4 visions de la qualité.....	4
Figure 1-2: organigramme d'un département qualité	6
Figure 1-3: Méthode des 5"pourquoi"	16
Figure 1-4: Le diagramme causes - effets	18
Figure 1-5: schématique d'un diagramme de Pareto.....	19
Figure 1-6: Représentation schématique d'un diagramme des affinités	20
Figure 1-7: Représentation schématique d'un diagramme des relations.....	22
Figure 1-8: Représentation schématique d'un diagramme en arbre.....	23
Figure 1-9: Représentation schématique d'un diagramme de décision.....	26
Figure 2-1: Différence entre les NQNRTQ et NQRTQ	28
Figure 2-2: Schéma du processus de gestion d'une déviation	29
Figure 4-1: représentation de la liste déroulante.....	41
Figure 4-2: représentation du choix de département sur la liste déroulante.....	42
Figure 4-3: représentation du choix de service sur la liste déroulante	42
Figure 4-4: représentation du choix de la localisation de la déviation sur la liste déroulante	43
Figure 4-5: représentation du choix de l'énoncé standard de la déviation rencontrée.....	43
Figure 4-6: la liste déroulante des CAPA proposées.....	44
Figure 4-7: le choix des CAPA.....	44
Figure 4-8: le fonctionnement de la base de données (exemple de département LCQ).....	45
Figure 4-9: le fonctionnement de la base de données (exemple de département de la production).....	46
Figure 4-10: le fonctionnement de la base de données (exemple de département magasin)	47
Figure 4-11: le fonctionnement de la base de données (exemple de département des utilités)	48
Figure 4-12: Exemple d'énoncé standard	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1-1: détail de la méthode QQQCCP [6]	14
Tableau 1-2: Représentation schématique d'un diagramme multicritère [13]	24
Tableau 2-1: Application de l'action corrective / action préventiv [16].....	32
Tableau 3-1: la description des déviations enregistrées	36
Tableau 3-2 le questionnaire QQQCP	37
Tableau 3-3: présentation des services classés par rapport leurs départements.....	39
Tableau 3-4: exemple de classement des localisations du département LCQ	40
Tableau 4-1: les descriptions des déviations enregistrées	49

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Article de Conditionnement

AQ : Assurance Qualité

BPF : les Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Actions Correctives Et Actions Préventives

CTA : Centrale De Traitement d'Air

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practice

HSE : Hygiène Sécurité Environnement

ICH: International Council for Harmonisation

IPC: In Process Control

ISO : L'Organisation Internationale de Normalisation

LCQ : Laboratoire de Contrôle Qualité

MOP : Mode Opérateur

MP : Matière Première

NQRTQ : Notification Qualité Relative à la Qualité

NQNRTQ : Notification Qualité Non Relative à la Qualité

PDPC : Process Decision Programme Chart

POS : Procédures Opérationnelles standards

PF : Produit Fini

PSF : Produit Semi Fini

QQOQCP : Qui Quoi Où Quand Comment pourquoi

SMQ : Système de Management de la Qualité

INTRODUCTION GENERALE

L'industrie pharmaceutique opte à garantir aux patients la qualité, l'efficacité, l'innocuité et la sécurité des produits mis sur le marché.

C'est pourquoi la production des médicaments est sous la surveillance la plus rigoureuse des Agences Réglementaires et cette industrie est soumise à de nombreuses réglementations et exigences notamment en matière de qualité.

Afin de gérer, maintenir et accroître le niveau de cette qualité, l'industrie pharmaceutique se doit d'avoir un système d'assurance qualité efficace et optimisé, reposant sur un management qualité qui est considéré comme un véritable pilier de la gestion de l'entreprise.

Dans ce domaine, le moindre écart par rapport à une norme, une règle, une opération, une procédure ou un document écrit qui peut être provisoire ou définitif pendant une étape de fabrication ou de contrôle donne lieu à une déviation, c'est l'outil utilisé par le service de la qualité afin de garantir la traçabilité de tout écart ayant lieu autant au niveau process que documentaire, cet écart doit être alors réglé au plus vite.

En effet, une gestion optimale des déviations qualité est essentielle. La méthodologie du traitement de ces déviations qualité se base sur l'investigation qui est déterminante pour découvrir le ou les problèmes à l'origine des déviations, ainsi que sur la mise en place d'un plan d'action pour apporter les solutions nécessaires afin d'éviter leurs récurrences, sécuriser les produits et ainsi mesurer l'efficacité de ce plan d'action.

La rédaction de ces déviations doit être faite de manière claire, lisible et indélébile, pour faciliter et orienter son traitement et générer un plan d'action efficace.

Ce mémoire a donc pour objet de répondre à la problématique suivante : comment concevoir une base de données des énoncés standards des déviations à partir des données récoltées des déviations enregistrées au sein de l'entreprise AT Pharma sur les différentes structures de l'entité.

Afin de répondre à notre problématique, ce travail s'articule en quatre chapitres, nous détaillerons dans le premier chapitre le système qualité pharmaceutique ensuite, nous présentons dans le deuxième chapitre la gestion des déviations qualité. Puis nous développerons les méthodes et les techniques expérimentales dans un troisième chapitre et pour finaliser nous discuterons les résultats dans le quatrième chapitre.

1 CHAPITRE 1 : LE SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

1.1 Introduction :

Le milieu pharmaceutique étant un domaine où l'erreur n'est pas acceptable du fait de l'importance que requiert la qualité du produit final, un système de management de la qualité adéquat doit être implanté et utilisé à bon escient, permettant avec l'aide de l'expertise humaine de traiter des situations complexes, d'en corriger les erreurs, les problèmes, et de se projeter dans l'avenir afin de s'améliorer continuellement.

1.2 La qualité :

« La qualité, ce n'est pas une destination, c'est un voyage ! »

«Ce n'est pas une destination » : comme la qualité concerne tous les porteurs d'enjeux de l'entreprise (ses clients, ses actionnaires, ses dirigeants, ses salariés, ses fournisseurs, ses riverains, le marché de l'emploi et le développement de son territoire) ainsi que de permanents bouleversements économiques, technologiques et sociétaux font sans cesse évoluer les attentes, les contraintes et les exigences de ces différents acteurs, on perçoit bien que la qualité ne peut comporter de gare Terminus à laquelle on pourrait se dire : « ça y est, nous sommes arrivés, nous avons obtenu le niveau de qualité maximum, tout le monde descend».

« C'est un voyage » : comme tout voyage, celui-ci a une histoire. Pour sa conception actuelle de la qualité industrielle, ce voyage a commencé dans les années 1950-1960, aux États-Unis, en France, au Japon, il a fortement accéléré dans les années 1970-1980 pour trouver sa vitesse de croisière dans les années 1990 et visiter de nouveaux continents (les services, le monde associatif, les administrations, les collectivités territoriales) au début du nouveau millénaire.

Comme tout voyage, il a ses passagers de marque, ses grands noms tels que Juran, Deming, Ishikawa, Jacques Chové et bien d'autres. Comme tout long voyage, il a dû se doter, chemin faisant, des outils de son pilotage (de la boussole au GPS) pour assurer sa route : des techniques, des méthodes, des concepts tels que l'assurance qualité, le management par la qualité, la gestion par processus, la qualité totale, des normes... [1]

1.2.1 Définitions :

La qualité d'un produit ou d'un service est l'aptitude d'une entreprise quel que soit son secteur d'activité à répondre aux exigences explicites et implicites du client.

Elle se traduit par la mise en place d'actions au sein de l'entreprise ayant pour objectifs principaux d'améliorer sa compétitivité, son organisation interne, son adaptation à son environnement et aux évolutions réglementaires et commerciales. [2]

Selon l'ICH Q9 (international conference of harmonisation) la qualité est définie comme une aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences. (ICH Q9) [3]

Définitions normatives :

NF X 50-109 norme 1982 : "Aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire, au moindre coût et dans les moindres délais les besoins des utilisateurs".

NF X 50-120 (1987) ISO 8402 : "Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites".

ISO 8402 de 1994 : "Qualité est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites".

ISO 9000:2005: "Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences".

Les objectifs qualité sont le moyen traducteur des orientations, intentions et stratégies générales d'un organisme, relatives à la qualité telles qu'elles sont officiellement formulées par la direction en activités mesurables. [4]

Les objectifs de la qualité peuvent également se résumer à répondre aux attentes des parties prenantes qui se divisent en deux :

- Interne :
 - Direction
 - Employés
 - Actionnaires
 - Partenaires sociaux

- Externe :
 - Utilisateurs direct et indirect
 - Partenaires de l'entreprise (fournisseurs, sous-traitants...)
 - Tutelles administratives

La qualité d'un produit ou d'un service dépend de 4 visions, chaque étape représentant une vision qualité d'un des deux acteurs.

- La qualité attendue : c'est la qualité espérée par le client pour un produit/service donné.
- La qualité conçue : c'est la qualité requise lors de la conception d'un nouveau produit.
- La qualité réalisée : c'est la qualité que l'entreprise est capable de fournir en fonction du système mis en place.
- La qualité perçue : c'est la qualité du produit/service apprécié par le client (celle-ci peut être mesurée par des enquêtes de satisfaction clients ou par le nombre des réclamations initiées par le client). [5]

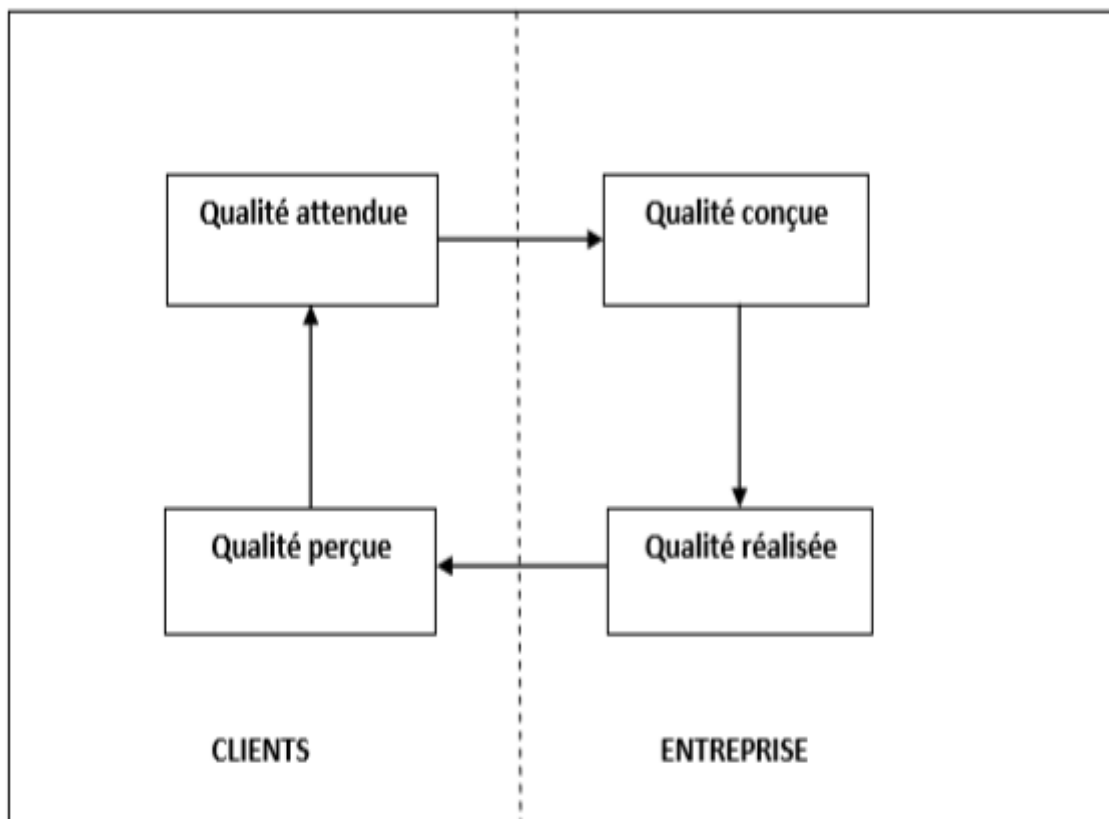


Figure 1-1: les 4 visions de la qualité [5]

1.2.2 Assurance qualité (AQ) :

Le terme assurance intègre la notion de confiance, de preuve et de maîtrise du risque.

L'assurance qualité est une discipline qui a pour but la prévention de la non-qualité plutôt que la détection, ce qui fait que toutes activités ou actions ayant une possible influence sur la qualité du médicament doivent être englobées dans le concept d'Assurance Qualité.

Elle regroupe toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace, de bonne qualité et acceptable pour le patient (depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le patient) [6]

Définitions normatives :

NF X 50-120 (1987) : "Ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou un service satisfera aux exigences données relatives à la qualité".

Norme ISO 9000 :2005 : "Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites". [4]

L'assurance qualité permet également de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition. En prévenant une non-qualité et en corrigeant les dysfonctionnements décelés, elle vise à garantir la production d'un produit de qualité grâce à la maîtrise de ses processus (actions et activités de l'entreprise). C'est à dire que pour avoir un produit de qualité, il faut maîtriser tous les domaines, de la conception au développement à l'achat du packaging, des matières, mais également l'organisation, le savoir-faire, le matériel et les compétences nécessaires à l'activité.

Les points majeurs de l'AQ sont de planifier, faire, contrôler et agir, tout en gardant une trace de chaque action, ce qui est traduit par les 3 points suivants :

- Ecrire ce que l'on veut faire (planifier dans le but de réaliser).
- Faire ce que l'on a écrit tout en contrôlant, en agissant et en ajustant ce que l'on a fait (vérifier).
- Ecrire ce que l'on a fait dans un souci de traçabilité.

Un meilleur fonctionnement de l'assurance qualité d'une entreprise dépend de l'adhésion et de la participation totale des acteurs à la démarche qualité. Celui-ci est assuré par démarche qualité de la direction qui définit la politique et donne les objectifs à toutes les activités. [6]

Les activités principales de l'assurance qualité selon ses référentiels sont :

- La coordination de l'élaboration des outils d'assurance qualité.
- La rédaction des procédures qualité.
- Le contrôle de l'application des procédures et de la réglementation en matière de qualité.
- La mise en œuvre des audits qualité des études et des systèmes de production.
- L'organisation et planification des audits qualité en fonction des différents services concernés.
- L'approbation et le suivi de la mise en œuvre d'actions qualité, préventives ou correctives.
- Le contrôle et exploitation des audits qualité.
- La mise en place et contrôle des indicateurs du tableau de bord qualité.
- La proposition et gestion des projets ou d'améliorations de la qualité.
- L'animation de méthodes et d'outils qualité (cercles de qualité).
- La sensibilisation et formation des services concernés par rapport à la qualité les réponses aux questions interne et externe concernant la qualité.
- L'actualisation des systèmes et outils qualité en fonction de leurs évolutions. [7]

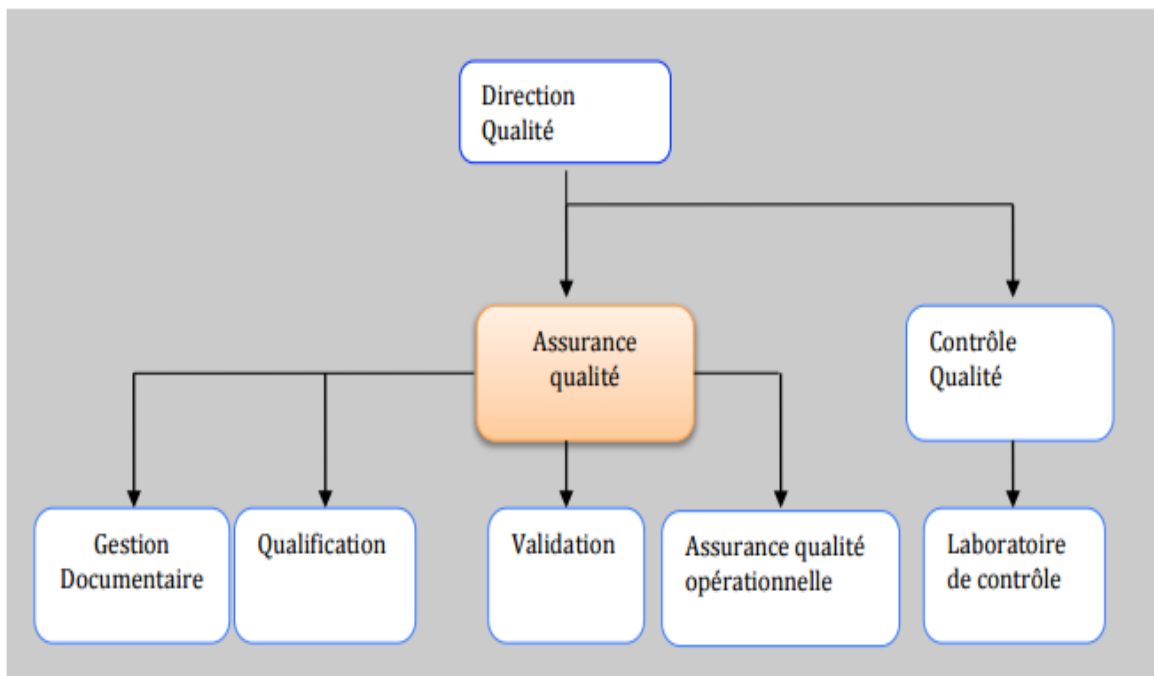


Figure 1-2: organigramme d'un département qualité [7]

Dans le cadre d'avoir un niveau de qualité élevé, maintenu et en amélioration continue, il est indispensable de fixer des objectifs et le plus important est de mettre en place un système de management de la qualité. [6]

1.2.3 Système management de la qualité (SMQ) :

Armand V. FEIGENBAUM dit « manager la qualité, c'est manager l'entreprise ».

Dans l'industrie pharmaceutique, la gestion de la qualité est généralement définie comme l'aspect de la fonction de gestion qui détermine et met en œuvre la "politique de qualité", c'est-à-dire l'intention et l'orientation générales d'une organisation concernant la qualité, comme formellement exprimée et autorisée par la direction générale.

Le management de la qualité est défini selon la norme ISO 9000:2008: comme étant des "Activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme".

Le Système de Management de la Qualité (SMQ) a pour objectif de rechercher l'efficacité (amélioration continue de la performance, réponses satisfaisantes aux souhaits des clients, du personnel, des fournisseurs...). Pour pouvoir atteindre cette efficacité et obtenir des performances durables, le SMQ doit respecter les 7 principes de management de la qualité suivants :

- Orientation client (travailler sur les attentes de ses clients pour satisfaire le client).
- Responsabilité de la direction (leadership).
- Implication du personnel.
- Approche processus.
- Amélioration.
- Prise de décision fondée sur des preuves (réduire l'incertitude en s'appuyant sur des données objectives).
- Management des relations avec les parties intéressées. [6]

Le Management Total de la Qualité est un mode de management d'un organisme centré sur la qualité, basé sur la participation de tous ses membres et visant succès à long terme par la satisfaction du client, et des avantages pour tous les membres de l'organisme ainsi que pour la société. [4]

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

- Une infrastructure appropriée ou "système de qualité", englobant la structure organisationnelle, les procédures, les processus et les ressources ;
- Les actions systématiques nécessaires pour garantir une confiance suffisante dans le fait qu'un produit (ou service) répondra à des exigences de qualité données.

L'ensemble de ces éléments est appelée "assurance de la qualité". [8]

1.3 Les instances réglementaires:

Au sein des industries de santé, la qualité porte la responsabilité de garantir la sécurité du patient. Comme constaté par la FDA, ce principe a été historiquement porté, pour les médicaments, par la conformité à des spécifications et à des réglementations. Des textes très stricts, qui fixent de manière contraignante les modalités du fonctionnement de la production et des différents acteurs de l'entreprise et qui ont, de ce fait, freiné l'innovation et la sortie de nouveaux produits. Face à ce constat, les autorités ont entrepris la mise en place d'un nouveau cadre réglementaire en vue de stimuler les évolutions et les progrès, appuyés sur les BPF existantes, sur les modèles ISO des systèmes de management de la qualité et sur le référentiel ICH.

1.3.1 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) :

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit.

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes:

- Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;
- les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;

- tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :
 - Un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
 - des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
 - du matériel et des services adéquats ;
 - des produits, récipients et étiquettes corrects ;
 - des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
 - un stockage et des moyens de transport appropriés.
- Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;
- les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;
- des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;
- toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;
- des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
- la distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;
- un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;
- les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts. [3]

1.3.2 Le Conseil international pour l'harmonisation (ICH) :

Le Conseil International pour l'Harmonisation est un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain. Il a pour objectif de développer des règles communes au niveau de trois régions dans le monde : l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis d'Amérique.

L'ICH est unique en son genre car il réunit les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Depuis sa création en 1990, l'ICH a progressivement évolué, pour répondre à l'aspect de plus en plus mondial du développement des médicaments. La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation dans le monde entier afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus efficace possible en termes de ressources. L'harmonisation est réalisée par l'élaboration de lignes directrices ICH via un processus de consensus scientifique avec des experts de la réglementation et de l'industrie travaillant côte à côte. La clé du succès de ce processus est l'engagement des régulateurs ICH à mettre en œuvre les lignes directrices finales. [9]

a. L'ICH Q9 :

La guideline ICH Q9 « Gestion du risque qualité » a été adoptée par le Comité Directeur le 9 novembre 2005. Elle présente les principes et les outils de gestion des risques applicables aux différents aspects de la qualité pharmaceutique.

L'objectif de ce document est de formaliser une approche systématique de gestion des risques qualité pour coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques en lien avec les risques.

Les recommandations stipulées dans le texte recouvrent les différentes étapes du cycle de vie d'un produit, du développement à la distribution sur le marché, ainsi que l'inspection et la revue des produits. Les recommandations concernent les substances actives, les médicaments, les produits biologiques, les biotechnologies, et l'utilisation de matières telles que les solvants, les excipients, et les articles de conditionnement.

Indépendant des autres documents qualité tout en les étayant, l'ICH Q9 complète les pratiques, exigences, normes et guidelines existant dans l'industrie pharmaceutique et dans

le domaine réglementaire. Il sert de support aux industriels et aux autorités compétentes dans leur évaluation des risques qualité.

b. L'ICH Q10

La ligne directrice ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique », document non opposable, décrit un modèle global de Système de Management de la Qualité pour l'industrie pharmaceutique. La mise en œuvre du modèle ICH Q10 vise trois principaux objectifs de la ligne directrice.

L'ICH Q10 recommande l'utilisation de la gestion des risques qualité pour deux des trois objectifs :

- 1- Assurer la réalisation de produits de qualité.
- 2- Etablir et maintenir une phase de maîtrise, « La gestion du risque qualité peut être utile à la définition des systèmes de contrôle et de surveillance ».
- 3- Faciliter l'amélioration continue. « La Gestion du risque qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les secteurs d'amélioration continue ».

La gestion des risques qualité est présentée comme faisant partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. De plus, il est mentionné qu'elle peut permettre une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler des risques potentiels de qualité. Elle facilite l'amélioration continue de la performance du procédé et de la qualité du produit, tout au long de leur cycle de vie. [10]

1.3.3 L'organisation internationale de normalisation (ISO) :

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.

1.4 Les outils de la qualité :

Afin d'améliorer la qualité et d'inscrire durablement l'entreprise dans une réelle dynamique d'amélioration continue, il est indispensable d'utiliser des outils pour mesurer, suivre des données, des tendances, choisir des solutions, collecter des données, analyser visualiser un problème, un phénomène afin d'y remédier et d'y proposer une amélioration. Pour cela, il existe des outils spécifiques, que l'on peut séparer en deux grandes familles.

1.4.1 Les outils de base de la qualité :

Les outils de base de la qualité sont communément appelés les sept outils de la qualité. Ces outils sont le fruit des travaux de Deming et Juran au Japon. Leurs principaux objectifs sont de collecter des données, de mesurer, d'analyser et de visualiser un problème ou un dysfonctionnement.

a. Le Brainstorming :

➤ Définition :

Egalement appelé remue-méninge, le brainstorming (de l'anglais "Brain" (Cerveau) et "Storm" (tempête)) est une réunion de travail avec une dizaine de personnes.

Cette méthode est un recueil d'idées, elle se focalise sur la dynamique de groupe et la créativité, en laissant chacun s'exprimer librement.

➤ Objectif :

L'objectif du brainstorming est, lors de cette réunion de travail, de proposer un maximum d'idées, et ceci dans un minimum de temps (30 à 40 min), dans le cadre de la résolution d'un problème (identification du problème, recherche des causes, propositions de solutions), d'amélioration de processus. Mais cet outil reste toutefois dépendant des données.

➤ Description - Réalisation:

Le brainstorming s'organise autour d'un organisateur, qui réunit, en général un groupe d'une dizaine de personnes.

Le but est de noter sur un support (tableau) toutes les propositions d'idées à la question posée par l'animateur.

Les propositions d'idées peuvent se faire sous un mode structuré ou non (choix fait par l'organisateur):

- Mode structuré : chacun donne une proposition tour à tour et/ou peut passer son tour s'il manque d'idée.
- Mode non structuré : chaque personne exprime les idées qui lui viennent.

Dans un premier temps, on ne fait qu'exprimer les idées et les reporter sur le support en les numérotant, il ne faut pas débattre sur la pertinence ou non de l'idée (toutes les idées sont acceptables).

Une fois la phase de récolte d'idée effectuée, classer les idées (par même nature...), les reformuler si elles ne sont pas claires, et rejeter les idées qui ne répondent pas au sujet.

Dès lors que les bonnes idées sont identifiées, il est désormais nécessaire d'utiliser d'autres outils qualité pour les mettre en œuvre.

b. Les feuilles de relevé de données :

➤ Définition :

La feuille du relevé de données, qui doit être spécifique à un recueil de données, est un document qui permet de rassembler des informations de manière méthodique afin de les rendre facilement utilisables et / ou vérifiables.

➤ Objectifs :

L'objectif de la feuille du relevé, est de concentrer des informations dans un document afin de mesurer un phénomène, d'analyser le problème rencontré, de déterminer une périodicité à un phénomène, d'effectuer une vérification des actions mises en place.

➤ Description - Réalisation :

Pour mettre en place une feuille de relevé de données, il faut d'abord commencer par définir tous les critères nécessaires à l'élaboration de la feuille :

- Données à relever (par exemple la pression d'une salle).
- La périodicité du relevé (heure, jour, roulement d'équipe).
- Les personnes en charges du relevé.

Lorsque ces critères sont définis, il faut construire la grille en utilisant des mots clés, compréhensibles de tous pour synthétiser les informations.

c. Le QQQQCP :

➤ Définition :

Le QQQQCP est un système de questionnement empirique, qui permet de structurer les informations sur un sujet. Les questions sont les suivantes : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?

Cette technique est également connue sous le nom des 5W (Who, What, Where, When, Why)

➤ Objectifs :

Le QQQQCP, permet d'effectuer une investigation sur un problème, une amélioration ou d'établir une procédure par l'intermédiaire de six questions.

L'analyse de ces questions permet de mieux comprendre le problème et d'en définir les causes, ou l'amélioration et les actions à apporter.

Tableau 1-1: détail de la méthode QQQQCCP [6]

Donnée d'entrée = thématique générale de la réflexion	
Qui ? Qui est concerné par le problème ?	Précisez d'abord les personnes ou parties directement concernées (émetteurs et récepteurs du problème), ensuite celles qui le sont plus indirectement...
Quoi ? C'est quoi le problème ?	Formulez le problème avec le maximum de faits, sujets, verbes et compléments...
Où ? Où apparaît le problème ?	Précisez les lieux soit géographiques, soit fonctionnels au sein des processus
Quand ? Quand apparaît le problème ?	Précisez soit les périodes calendaires, soit la position chronologique dans le processus
Comment ? Comment mesurer le problème, ses solutions ?	Indiquez les mesures possibles du problème et celles du succès de sa résolution
Pourquoi ? Pour qui faut-il résoudre ce problème ?	Exprimez les enjeux quantifiés associés à ce problème...
Donnée de sortie = question explicite et pertinente à résoudre	

d. Les cartes de contrôle :

➤ Définition :

La carte de contrôle est un support sur lequel on reporte des données statistiques de fabrication ou d'un processus afin d'en voir les variations. C'est un des outils relatifs à la maîtrise statistique des processus.

➤ Objectifs :

La carte de contrôle a pour but d'avoir une vue sur le processus de fabrication, d'en voir les fluctuations, et de ce fait d'intervenir rapidement sur la défaillance.

➤ Description - Réalisation :

Pour construire une carte de contrôle, il faut se baser sur des données concrètes, c'est pour cela qu'il est utile de s'aider par exemple de feuilles de relevé de données.

Les cartes de contrôle, sont généralement élaborées à l'aide de données apportées par des échantillons représentatifs de la production.

Pour commencer, il faut choisir une caractéristique représentative du processus, ensuite, il faut déterminer une périodicité et pour terminer, il faut faire les calculs statistiques (à partir des bases de données de la caractéristique choisie) afin de déterminer la moyenne, et les différentes limites (hautes et basses) desquelles ne doivent pas sortir les valeurs. Tout cela est ensuite reporté sur un graphique.

Pour finir, il faut analyser le comportement, l'évolution des valeurs (s'il y en a hors tolérance ou non), ce qui permettra de tirer des conclusions sur l'efficacité du processus, de la production.

e. Les 5 pourquoi :

➤ Définition :

Les 5 pourquoi ou 5 Why's ou 5 W, est une méthodologie qui consiste à répondre plusieurs fois de suite, en l'occurrence cinq (5) fois, à la question pourquoi.

➤ Objectifs :

L'objectif est de remonter à la cause racine possible d'un problème, d'un dysfonctionnement ou d'un phénomène en répondant systématiquement à la question précédente par pourquoi.

Le but est d'atteindre la cause racine en 5 questions. C'est en quelque sorte une version simplifiée du diagramme d'Ishikawa.

➤ Description - Réalisation :

Pour commencer, il faut énoncer clairement le problème. Répondre avec la question pourquoi au problème posé, avec des données observées. Cette réponse devient un nouveau problème auquel il faut trouver une solution. Répéter cette opération en apportant à chaque fois une solution à la réponse donnée.

Il est possible de ne plus pouvoir répondre à la question pourquoi pour une solution avant le 5ème niveau. En général, la cause racine apparaît au 5ème niveau de réponse.

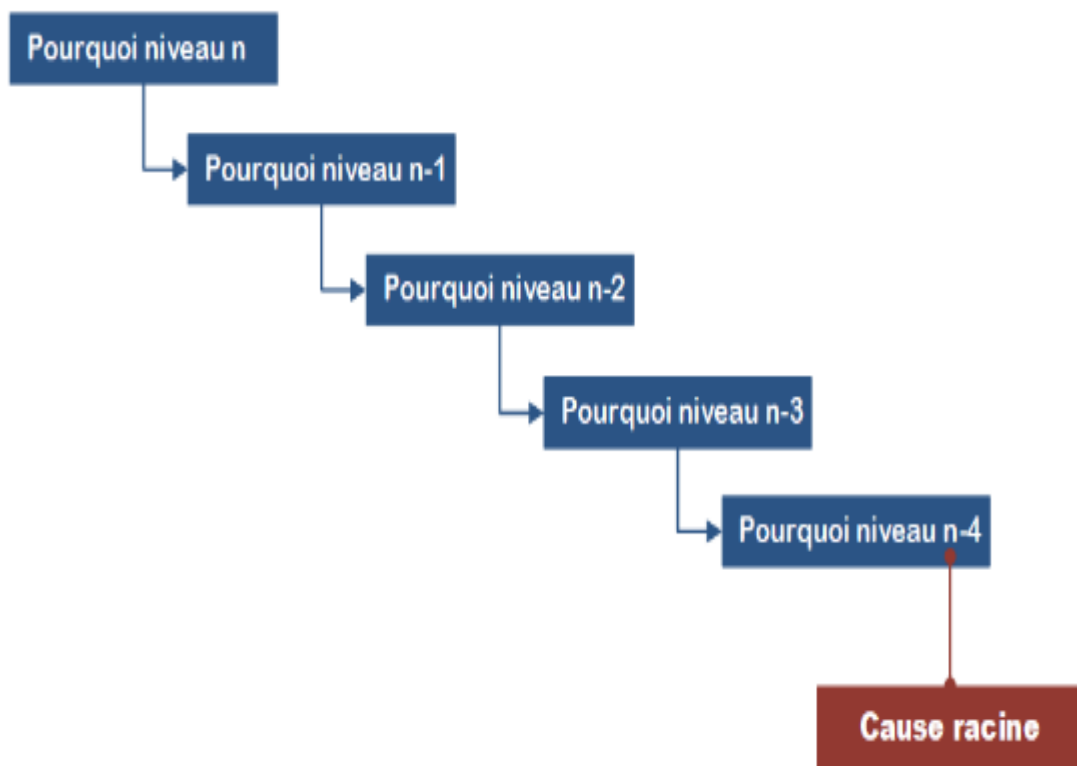


Figure 1-3: Méthode des 5 "pourquoi" [11]

f. Le diagramme d'ishikawa :

➤ Définition :

Le diagramme d'ishikawa est connu aussi sous le nom de diagramme causes - effets ou de diagramme en arrêtes de poissons ou les 5M.

Cette technique est une représentation structurée qui regroupe les causes potentielles à un problème sous 5 grandes familles (Main-d'œuvre, Machine, Matières, Méthodes et Milieu).

➤ Objectifs :

L'objectif du diagramme causes - effets est de répertorier pour chacune des 5 familles, les causes potentiels du problème ou dysfonctionnement et également de les représenter de façon claire et structurée.

➤ Description - Réalisation :

Commencer par exposer le problème rencontré à tous les participants.

L'utilisation du brainstorming, permet d'identifier les différentes idées pour résoudre ce problème.

Une fois les idées réunies, il faut construire le diagramme.

Mettre dans un cadre à droite, le problème rencontré = tête du poisson. Tracer une flèche horizontale (arrête centrale) allant jusqu'à l'encadré où se trouve le problème.

De cette arrête centrale, faire partir les 5 grandes familles (arrêtes du poisson) que sont la main d'œuvre, les machines, les matières, les méthodes et le milieu.

Une fois ce diagramme construit, rassembler par familles, les causes potentielles émises lors du brainstorming, et les reporter sur le diagramme.

Si dans une même famille, trop de causes ont été identifiées, faire des sous-familles.

Une fois le diagramme réalisé, avec toutes les causes imaginées, il faut tirer les causes qui paraissent être les plus pertinentes, les plus influentes, et aller vérifier sur le terrain si celles-ci sont acceptables et pertinentes.

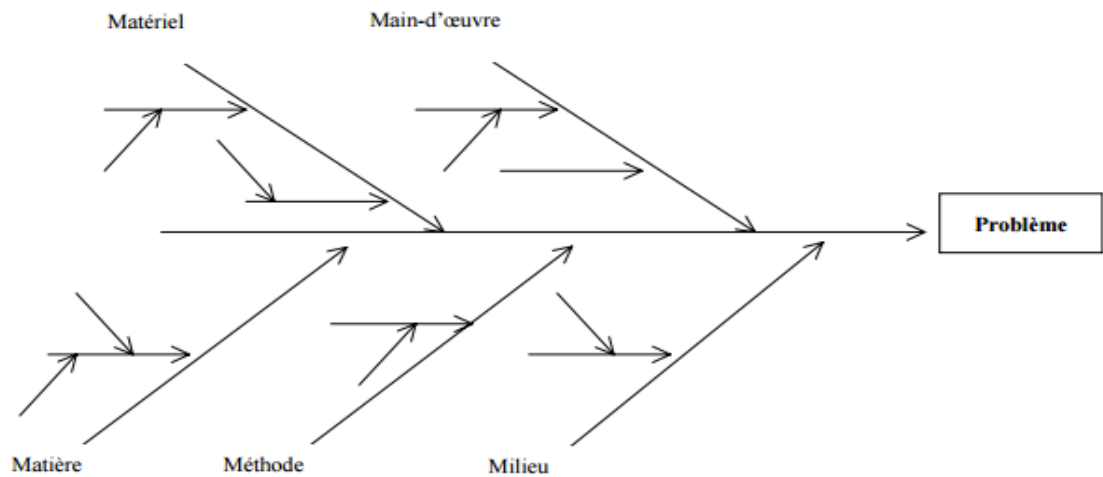


Figure 1-4: Le diagramme causes – effets [12]

g. Le diagramme de Pareto :

➤ Définition :

Le diagramme de Pareto est un graphique qui repose sur la loi empirique du 80/20, c'est-à-dire que 20% des causes permettent d'expliquer 80% du problème.

➤ Objectifs :

L'objectif du diagramme de Pareto est de mettre en évidence les principales causes ayant un effet sur le problème, Relativiser les différents phénomènes et aider le groupe à partager une même vision des priorités pour bien choisir les causes ou les phénomènes sur lesquels il faut faire porter les efforts et agir de façon sélective sur ces causes.

➤ Description – Réalisation :

La première étape est de faire un recueil de données sur les différentes causes ciblées pour construire le graphique par la suite. Pour chaque cause, identifier le nombre de fois où la cause a eu une influence sur le problème, faire le total et le mettre sous forme de pourcentage.

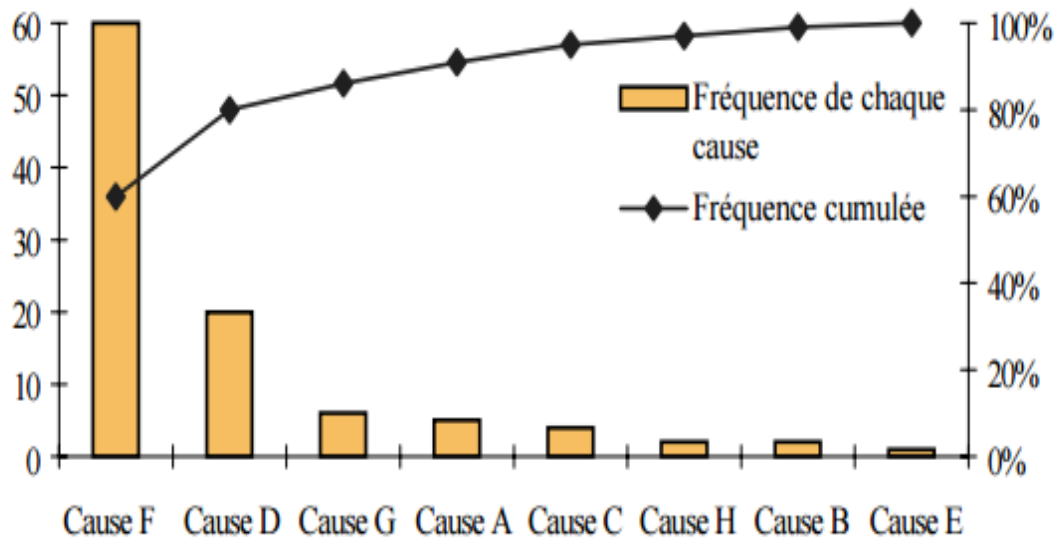


Figure 1-5: schématique d'un diagramme de Pareto [13]

1.4.2 Les nouveaux outils de la qualité (les outils du management de la qualité) :

Contrairement aux outils de base de la qualité, qui ont pour but de résoudre des problèmes, les nouveaux outils de la qualité ont pour but de comprendre des situations complexes en se basant sur des faits afin d'avoir une expression claire du problème et pour cibler les efforts sur l'essentiel. Les nouveaux outils de la qualité ont été mis en place au Japon en complément des outils de base de la qualité.

a. Diagramme des affinités

➤ Définition :

Le diagramme des affinités, qui est également appelé le diagramme KJ du nom de son inventeur Jirō Kawakita, est un outil de management de la qualité qui se base sur une réflexion de groupe à partir de faits réels. Le diagramme des affinités se réalise à la suite d'une session de brainstorming

➤ Objectifs :

Le diagramme des affinités a pour but de classer les idées, en 5 à 10 catégories, selon leurs points communs, similitudes, affinités et analogies, et d'identifier les différents liens entre elles dans le but de clarifier un problème complexe. Cette démarche permet d'avoir une vue claire de la situation dans le but d'une prise de décision.

➤ Description - Réalisation

Le déroulement est sous forme de réunion avec une dizaine de participants. Commencer par identifier (tous ensemble) le thème sous forme d'une question ouverte. Une fois le thème identifié, chaque participant écrit ses idées, les fait observer sur un post-it. Les idées sont ensuite lues, afin de les clarifier, et collées au tableau. C'est à ce moment que les idées sont regroupées par affinité, groupes auxquels un titre est donné (titre de 1er niveau). Il est possible que certaines idées ne puissent pas être classifiées, ce sont les loups solitaires. Refaire la même opération avec les premiers regroupements en les regroupant au maximum par trois. Il faut intégrer les loups solitaires dans ce regroupement d'affinité supérieure. Un titre de deuxième niveau est donné à chaque regroupement. Finir de construire le diagramme en mettant en évidence les relations de causalité entre les groupes de "niveau 2". Enfin, pour terminer, les participants votent pour le ou les groupements qui dégagent les meilleures solutions proposées aux problèmes.

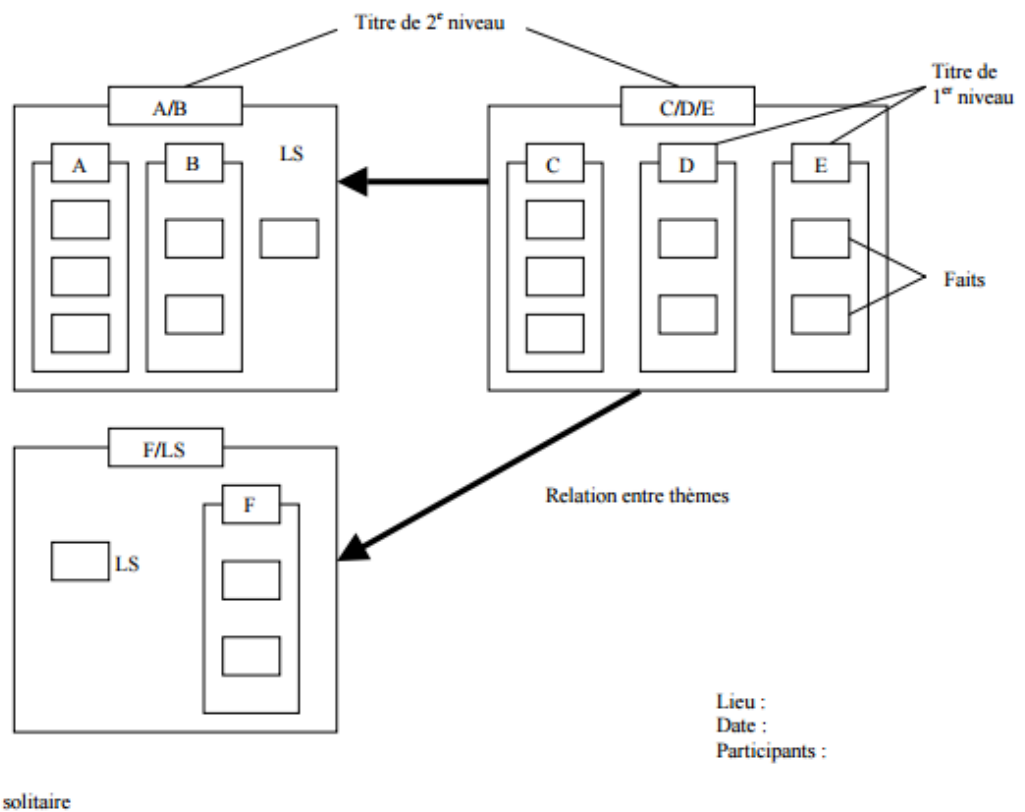


Figure 1-6: Représentation schématique d'un diagramme des affinités [6]

b. Diagramme des relations :

➤ Définition :

Le diagramme des relations est également appelé diagramme interrelation ou digraphe ou diagramme de réseau. Ce diagramme permet d'identifier, de remonter à la cause principale d'un problème tout en ayant pu identifier les paramètres qui caractérisent le problème, et donc d'identifier les paramètres qui ont le plus d'influence sur la cause principale. La différence avec le diagramme d'Ishikawa, c'est que le diagramme des relations prend en compte les différentes relations entre les causes.

➤ Objectifs :

Ce diagramme a pour but de structurer les causes d'un problème ou d'une situation, en mettant en avant les relations naturelles entre les causes et les effets.

➤ Description - Réalisation

La création d'un diagramme des relations, se construit lors d'un groupe de travail en petit comité (4 à 5 personnes). Comme pour chaque outil, il faut commencer par énoncer le problème sous forme d'une question : "Pourquoi ce problème est-il présent ?". S'en suit l'étape de proposition des causes probables au problème, en utilisant par exemple un brainstorming, qui aboutira à la création d'un diagramme KJ.

Une fois le diagramme KJ réalisé, commencer à mettre en évidence les relations de cause à effet entre les différentes idées. Il faut savoir que chaque cause peut également être identifiée comme un effet, duquel découle de nouvelles causes. Il faut donc répéter l'action de relation de cause à effet jusqu'à ce que la cause principale soit découverte.

Pour terminer, faire le bilan en comptant pour chaque idée les relations entrantes (effets) et sortantes (causes). L'idée où il y a le plus de relations sortantes est la cause principale, et celle avec le plus de relations entrantes est l'effet principal.

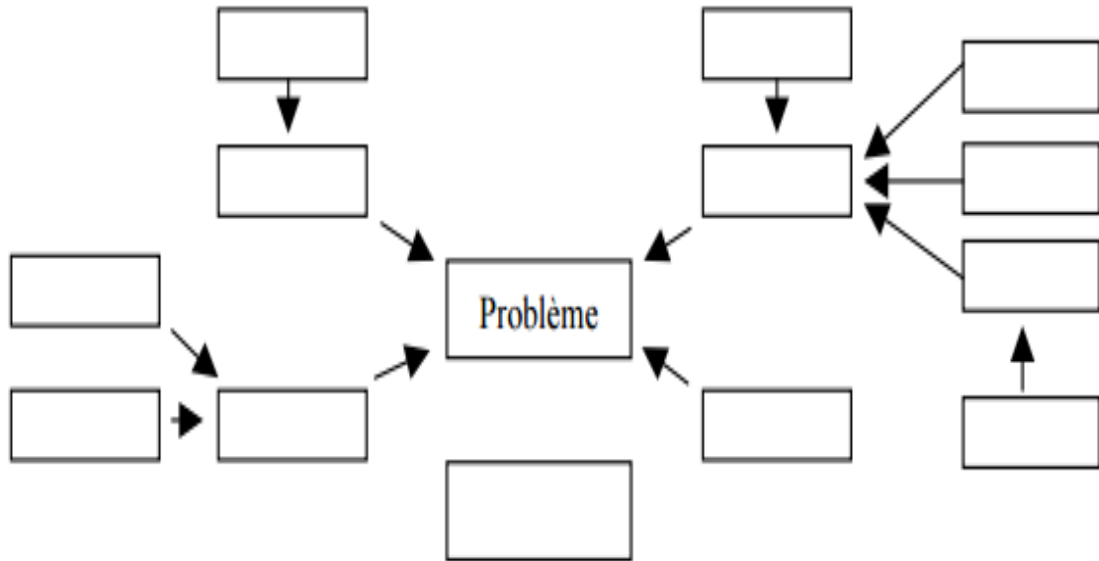


Figure 1-7: Représentation schématique d'un diagramme des relations [6]

c. Diagramme en arbre

➤ Définition :

Le diagramme en arbre également appelé arbre de décision, arbre de choix ou encore arbre des causes, donne une vue d'ensemble, sous forme d'arborescence, des différentes solutions données à un problème complexe.

➤ Objectifs :

Cette représentation, permet d'identifier tous les objectifs intermédiaires découlant d'un objectif de départ, d'un problème, et de tirer les actions immédiates à mettre en œuvre. Le but est donc de faire une représentation en arborescence des causes concrètes afin de les subdiviser en sous-objectifs, qui seront également déclinées en sous-tâches (amenant aux actions à réaliser), dans l'optique de cerner et de s'occuper des causes profondes. L'objectif étant de trouver une solution globale à un problème identifié ou d'identifier les moyens d'atteindre un objectif.

Ce diagramme permet de répondre aux questions pourquoi (si on part des actions réalisées) et comment (si on part de l'objectif, du problème).

➤ Description – Réalisation :

L'élaboration de ce diagramme se fait également lors d'une réunion en petit groupe avec une personne qui anime. La première étape est de définir clairement le problème à résoudre ou l'objectif à atteindre, et en définir tous les paramètres (activités concernées, les équipements, les acteurs...). A partir de l'objectif visé, les participants doivent définir les sous-objectifs de première classe qui permettront de résoudre l'objectif final. Les sous-objectifs de première classe, deviennent des objectifs à atteindre. Il faut donc en faire découler des sous-objectifs de deuxième classe qui permettront de résoudre les sous-objectifs de première classe. Cette action est réalisée jusqu'à ce que l'on atteigne des actions qui soient immédiatement réalisables.

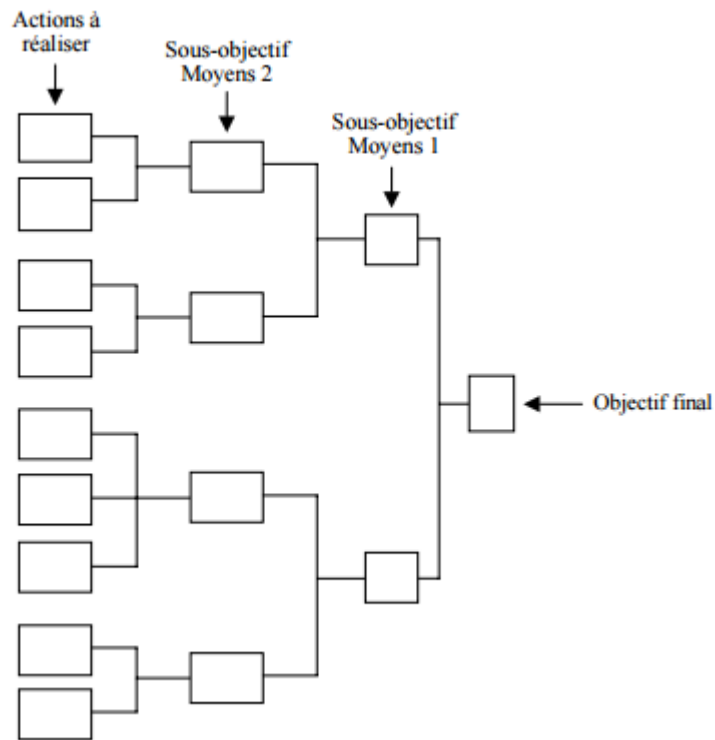


Figure 1-8: Représentation schématique d'un diagramme en arbre [6]

d. Diagramme matriciel :

➤ Définition :

Le diagramme matriciel, également appelé choix multicritère ou matrice multicritère est présenté sous forme de tableaux à deux entrées (au minimum).

➤ Objectifs :

Cet outil permet de sélectionner les solutions à un problème ou dysfonctionnement en étudiant plusieurs propositions en fonction de critères prédéfinis, et en identifiant les relations entre ces groupes d'éléments. L'importance des relations est visualisable en utilisant une pondération.

➤ Description - Réalisation

Commencer par définir le problème. Ensuite, élaborer des critères de sélection objectifs (coûts, délai, rentabilité, faisabilité, motivation, gravité, rapidité d'exécution.....), il ne faut pas retenir plus de 5 - 6 critères. Une fois les critères retenus validés par tous, il faut leur attribuer un coefficient de pondération selon leur importance (plus le critère est important, plus le coefficient est grand). Il faut également mettre en place une échelle de notation (1 à 5 ou excellent = 5, Bon = 4, mauvais = 1 ou des formes ■ = 5, ▲ = 3, ● = 1) qui va servir à noter les propositions.

Avant de construire le tableau, il faut définir, les différents problèmes à résoudre, actions ou solutions à apporter au problème. Chaque action sera notée comme un accord par les participants.

Tableau 1-2: Représentation schématique d'un diagramme multicritère [13]

	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							

e. Diagramme en flèche :

➤ Définition :

Le diagramme en flèche, autrement appelé diagramme sagittal, est un outil qui permet d'avoir sous forme de graphique une vision globale et chronologique d'un projet afin de planifier les tâches de manière séquentielle ou simultanée en attribuant une durée prévisible à chacune d'elles.

➤ Objectifs :

La représentation graphique a pour objectif de mettre en place des chemins critiques pour les délais et de faire apparaître les risques de retard, cela dans le but d'optimiser le planning d'un projet et son suivi.

➤ Description - Réalisation :

Commencer par définir en équipe les tâches qui doivent être réalisées pour arriver à l'objectif final à l'aide des outils décrits précédemment (brainstorming, diagrammes...). Une fois ces tâches définies, leur donner un nom. La seconde étape nécessite d'attribuer la durée que prendra la réalisation de la tâche.

Le but étant de déterminer le moment au plus tôt et le moment au plus tard où la réalisation de la tâche peut commencer. Représenter chaque tâche sous forme d'une cartouche d'identification, construire le diagramme en mettant les tâches dans un ordre chronologique et calculer les dates de début au plus tôt et au plus tard, et terminer par déterminer le chemin critique.

f. Diagramme de décision

➤ Définition :

Le diagramme de décision, autrement appelé PDPC (Process Decision Program chart) est un outil qui permet de mettre en avant les différents problèmes qu'il est possible de rencontrer lors de la mise en place d'un nouveau processus, afin d'arriver au résultat escompté, tout en anticipant les nouveaux problèmes engendrés par les actions correctives.

➤ Objectifs :

L'objectif étant d'étudier toutes les situations possibles et leurs conséquences probables pour pouvoir limiter les pertes de temps.

➤ Description - Réalisation :

La première étape, consiste à détailler le processus avec la situation initiale, les étapes / activités logiques et l'objectif final attendu.

En réunissant une équipe ayant la connaissance et l'expertise suffisante sur le processus, imaginer intuitivement les problèmes pouvant découler de chaque activité. [6]

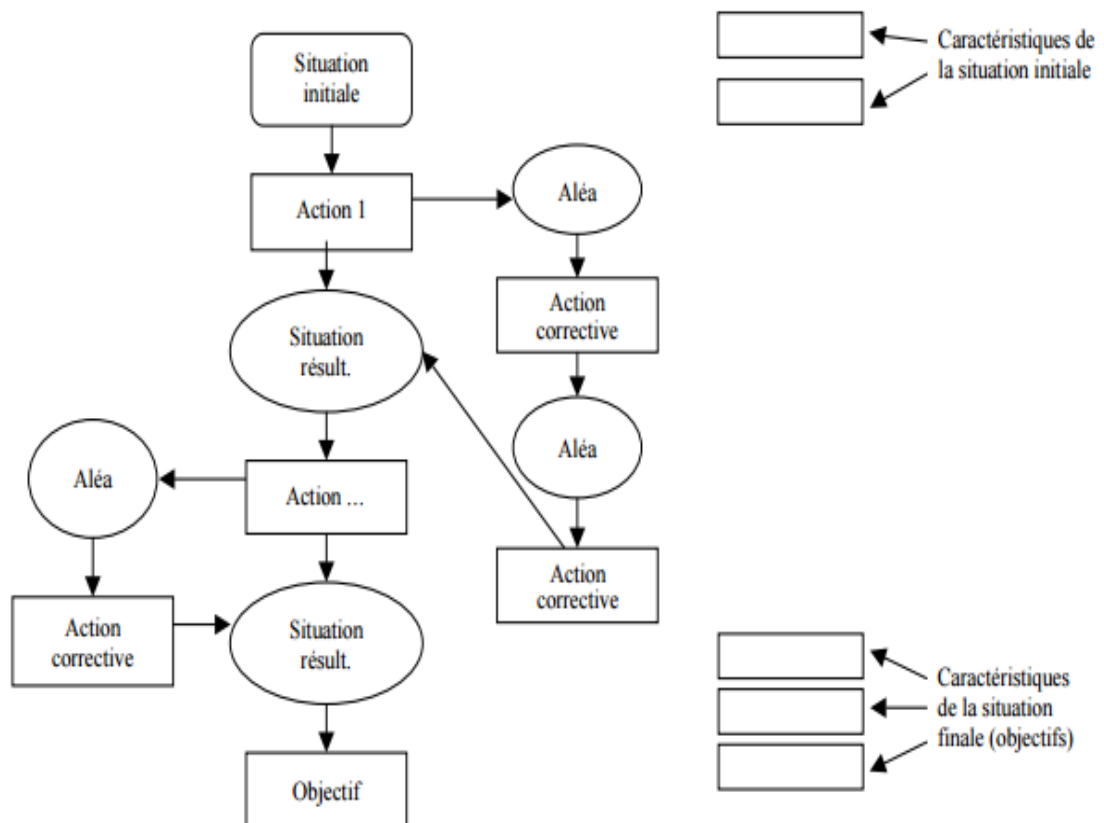


Figure 1-9: Représentation schématique d'un diagramme de décision [6]

2 CHAPITRE 2: LA GESTION DES DEVIATIONS QUALITE

2.1 Définition de la déviation :

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

Une déviation est un écart imprévu par rapport à une norme, une règle, une opération, une procédure ou un document écrit qui peut être provisoire ou définitif pendant une étape de fabrication ou de contrôle.

Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance des systèmes relatifs aux BPF.

Les déviations nécessitent une étude d'impact qui évalue l'écart à la conformité et / ou au risque qu'elles présentent pour la santé du patient et / ou les exigences des autorités réglementaires.

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 nécessite 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, articles de conditionnement, des équipements de production, de l'environnement de fabrication, de la méthode de production ou de contrôle. Dans ce cas, les actions correctives sont nécessaires afin de s'assurer que le produit est conforme à sa spécification. [14]

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. [15]

➤ **Notification qualité :**

La notification qualité ou écart qualité correspond à une différence ou un écart entre un paramètre relevé et ses exigences définies. Cet écart présente un possible impact sur la qualité du (des) produit(s).

Comme par exemple :

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

Un écart qualité permet de transmettre une information qualité concernant un produit ou son environnement de production au service qualité.

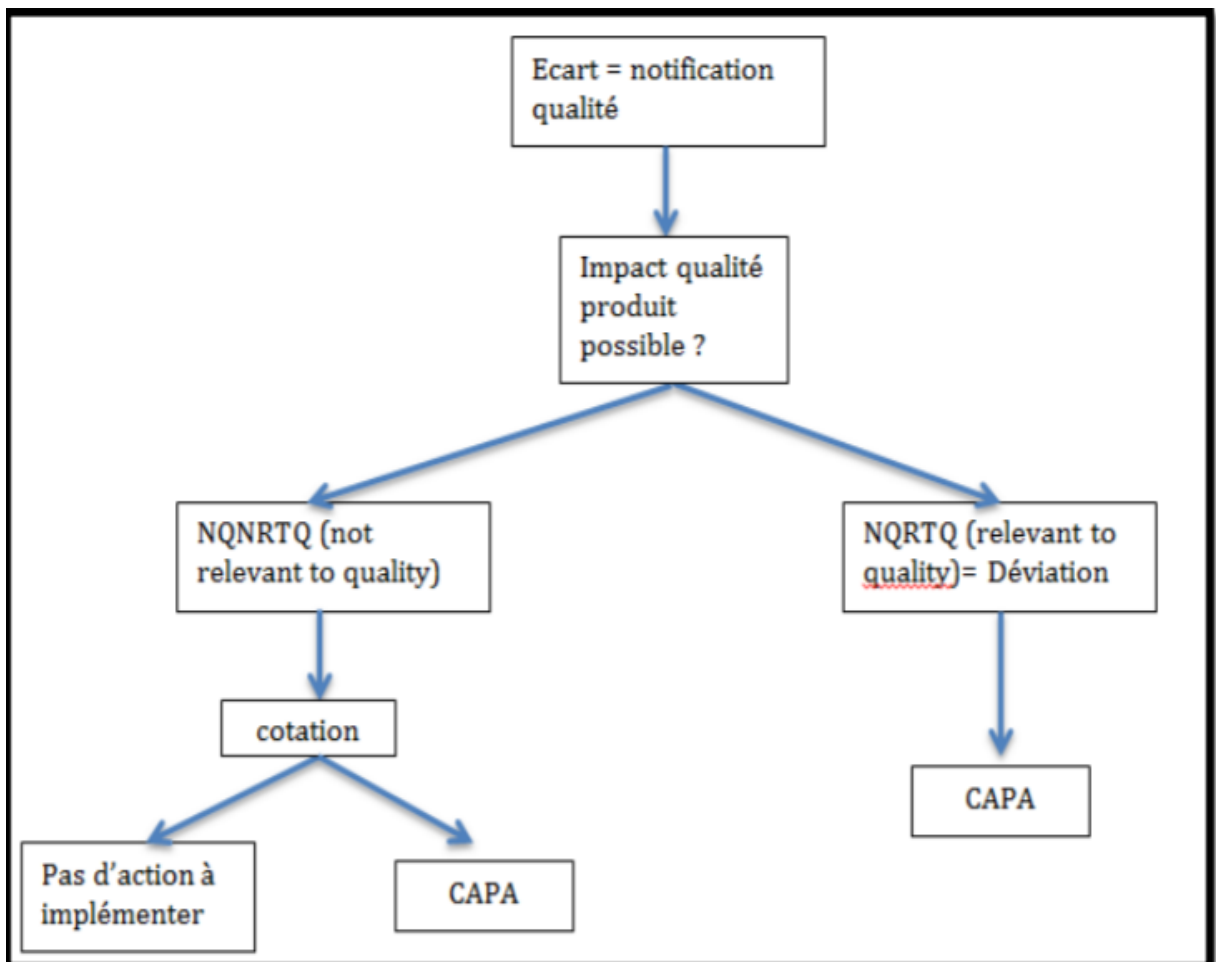


Figure 2-1: Différence entre les NQNRTQ et NQRTQ [7]

2.2 Le système de gestion des déviations :

La gestion des déviations est sous l'entière responsabilité de l'Assurance Qualité. Le service décide des droits d'accès au système de prise en charge des déviations pour tous les utilisateurs et prend les décisions relatives aux demandes d'autorisation de modifications / ajouts / suppressions d'informations enregistrées dans l'application (références, déviations, enregistrements d'objets).

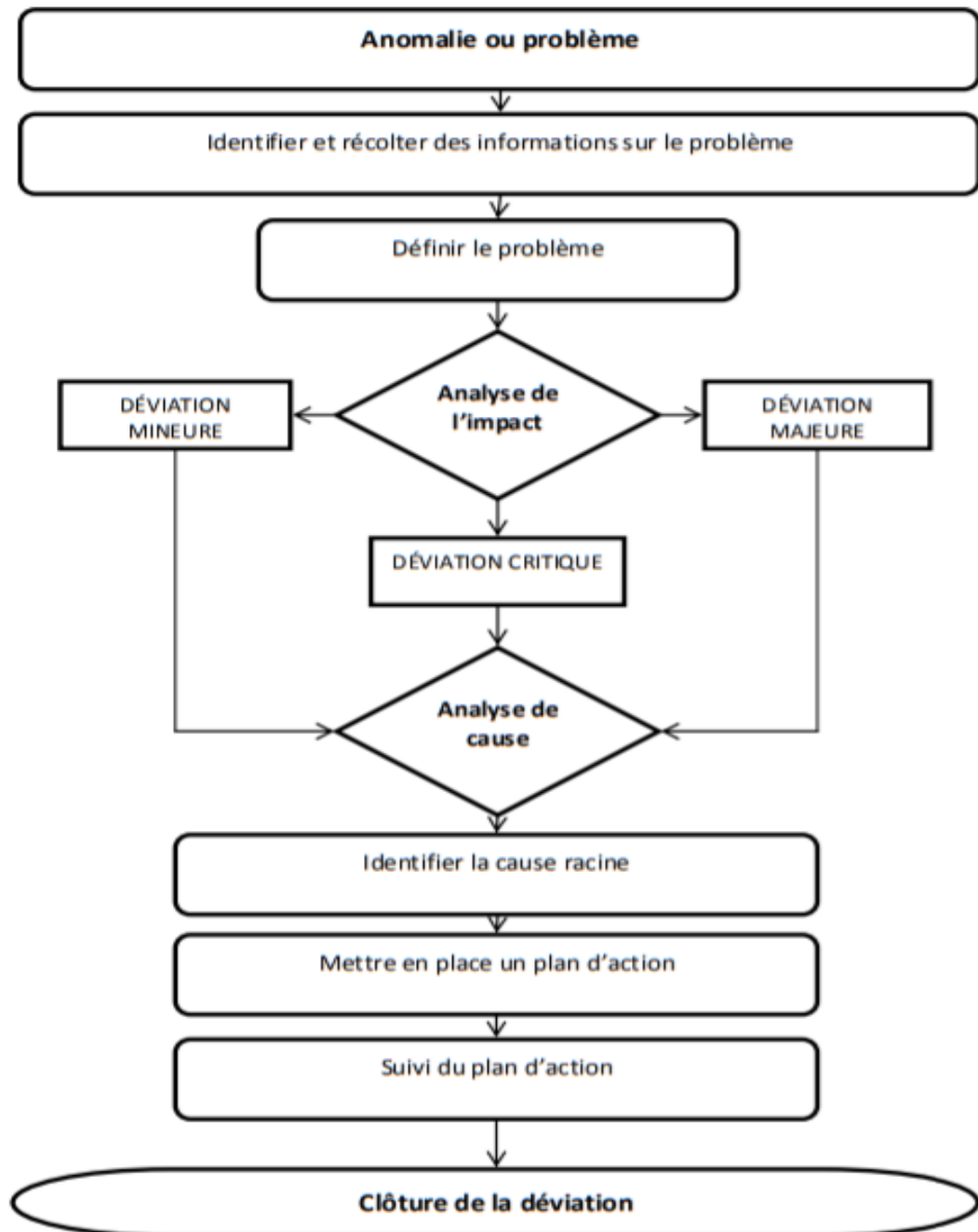


Figure 2-2: Schéma du processus de gestion d'une déviation [12]

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

2.2.1 Analyse des déviations :

a. Initiation de la déviation :

La déviation doit être rédigée par la personne qui a remarqué l'anomalie, elle doit porter un numéro unique assurant la traçabilité documentaire.

La description de l'évènement se doit d'être la plus exacte et exhaustive possible afin de mettre en relief le réel évènement et de minimiser les détails inutiles.

Selon la partie 2 des BPF : « tout écart aux procédures établies doit être documenté et expliqué. Les écarts critiques doivent faire l'objet d'une enquête qui doit être documentée de même que ses conclusions. »

Lorsque la description est complète, le service qualité doit, investiguer sur l'évènement afin de valider, compléter la déviation et de confirmer l'origine du problème si elle est évidente.

Une action est mise en œuvre dans l'immédiat afin de diminuer au maximum les risques potentiels liés à l'écart survenu, il s'agit de l'action de remédiation immédiate.

Action immédiate : Action visant à éliminer sans délai la cause d'une non-conformité ou d'une autre situation anormale détectée.

b. Amélioration de la déviation :

L'initiation de la déviation est optimisée grâce à la mise en place de Template pour aider les initiateurs de déviations à assurer l'exhaustivité des informations à savoir :

- Date de détection et d'occurrence.
- Matériel ou Process impacté.
- Actions immédiates mise en œuvre.
- Evaluation de l'impact GMP.

c. Investigation root cause :

Dans le cadre d'une investigation, un plan d'investigation est élaboré afin de définir les axes de recherche, les noms et fonctions des participants, les dates prévues d'obtention des résultats, les outils et techniques utilisés.

Une investigation ne concerne qu'une déviation, c'est-à-dire un seul problème et ses conséquences. Si plusieurs déviations concernent un lot, elles sont investiguées séparément

dans plusieurs rapports d'investigation. Si des événements similaires sont apparus sur plusieurs lots à des moments différents, ils doivent être investigués dans des rapports d'investigation différents.

L'investigation permet d'apporter un rationnel logique ou scientifique, documenté qui couvre obligatoirement l'impact potentiel sur la santé, le produit et/ou le dossier réglementaire. Elle conduit à une recommandation de statut pour chaque lot de production associé à la déviation, s'il peut être libéré ou rejeté.

Lorsque la cause racine ne peut être déterminée ou vérifiée de manière certaine, le risque associé à cette incertitude est évalué et des contrôles supplémentaires peuvent être envisagés afin d'améliorer la détection du même type de déviation.

L'investigation doit donc réunir l'ensemble des éléments qui permettra à l'expert qualité d'évaluer la conformité ou la non-conformité du produit. [7]

2.2.2 Les actions correctives et préventives (CAPA) :

L'entreprise pharmaceutique doit bénéficier d'un système d'actions préventives et correctrices, 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.

a. 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 qui 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 :

Action corrective :

C'est une action visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une situation indésirable, elle est entreprise pour éviter la récurrence. (ISO 9000 :2005)

Action préventive :

C'est une action visant à éliminer la cause d'une potentielle non-conformité ou d'une autre situation potentielle indésirable, elle est entreprise pour empêcher l'occurrence. (ISO 9000 :2005) [16]

Tableau 2-1: Application de l'action corrective / action préventiv [16]

Développement pharmaceutique	Transfert de technologies	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
La variabilité du produit et du procédé est explorée. La méthodologie CAPA est utile dès lors que les actions préventives et correctrices sont intégrées au design itératif et au processus de développement.	Le système CAPA peut être utilisé comme un système efficace de flux d'information en amont/ aval et d'amélioration continue.	Le système CAPA doit être appliqué et l'efficacité des actions doit être évaluée.	Le système CAPA doit se poursuivre au-delà de l'arrêt du produit. L'impact sur les produits encore sur le marché doit être pris en compte, ainsi que les autres produits éventuellement concernés.

b. Mesure de l'efficacité :

Une revue d'efficacité est une étude portant sur l'efficacité des actions correctives et préventives implémentées pour éviter l'occurrence et la récurrence d'une déviation, elle nécessite l'identification, la mise en place et le suivi de paramètres permettant de mesurer cette efficacité. [12]

3 CHAPITRE 3: METHODES ET TECHNIQUES EXPERIMENTALES

3.1 Introduction :

Dans le cadre de ce travail, nous avons mis en évidence la problématique suscitée par la rédaction des énonces standards des déviations observées au niveau des différents systèmes d'une entreprise pharmaceutique.

Nous avons montré pourquoi il était important de concevoir cette base de données qui est 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.

La base de données a été focalisée sur les informations à retenir de la déviation et sa localisation dans les systèmes.

Nous avons présenté la base de données de gestion des déviations dont le but est d'optimiser la gestion des déviations qualité et les outils utilisés et la méthode suivie.

3.2 Problématique :

Il s'agit pour le laboratoire AT Pharma d'améliorer son système de traitement des déviations avec une nouvelle approche qui se définit comme une base de données standardisée afin de mieux gérer ces dernières.

3.3 Présentation :

Cette démarche consiste à concevoir une base de données des énoncés des déviations «déviathèque» à partir des données récoltées des déviations enregistrées au sein de l'entreprise AT Pharma (2018/2019) sur les différentes structures de l'entité (PRD, LCQ.....)

Cette base de données est réalisée sur un fichier Excel sous forme d'une liste déroulante, elle sert comme un standard de rédaction des prochaines déviations qui seront détectées sur les mêmes systèmes afin de récolter les informations dont l'assurance qualité ont besoin pour mieux comprendre l'anomalie afin d'éviter les confusions, capitaliser l'expérience et les connaissances et pour éviter le retraitement des mêmes déviations à chaque fois.

3.4 Outils et méthode de travail :

Pour la concrétisation de notre travail il nous a fallu l'utilisation des outils et une méthode de travail qui permet de planifier et structurer notre base de données.

3.4.1 Outils de travail :

- La structure générale de l'entreprise (départements et services).
- La procédure de gestion des déviations.
- Les déviations enregistrées pendant les deux dernières années (2018/2019).
- L'outil de qualité QQOCPPC.
- L'Excel (les listes déroulantes).

➤ La structure générale de l'entreprise :

❖ Les systèmes et leurs services :

- Laboratoire de contrôle qualité (LCQ) :
 - Réception des échantillons.
 - Laboratoire physico-chimique.
 - Stabilité.
 - Laboratoire microbiologique.
 - Echantillothèque.
- HSE :
 - Pest contrôle.
- Production :
 - La salle de pesée.
 - La salle de Big Bag.
 - La salle de mélange.
 - La salle de compression.
 - La salle de pelliculage.
 - La salle de préparation des solutions.
 - La salle de conditionnement primaire.
 - La salle de conditionnement secondaire.
 - Le couloir.
 - IPC.
 - La laverie.

- Magasin :
 - Magasin 01 zone 40.
 - Magasin 02 zone 41.
- Utilités :
 - HVAC.
 - Station de traitement d'eau.
 - Eau glacée.
- Validation et qualification.
 - IQ.
 - OQ.
 - PQ.
 - Métrologie.

➤ **Le système de gestion des déviations :**

Renseignement de la déviation : Toute personne qui détecte une anomalie doit initier une déclaration d'écart, soit au moment de la découverte de celle-ci ou immédiatement après.

Classification de la déviation :

- Les anomalies qui n'ont aucun impact sur la qualité du produit sont donc considérées comme mineures.
- Les anomalies ayant potentiellement un impact direct sur la qualité du produit sont considérées comme majeures/critiques.

Investigation de la cause racine de la déviation : afin de mettre en place des bonnes actions de résolution efficace et durable et afin de prévenir la récurrence du problème, il est nécessaire de définir la cause racine ou root cause, c'est-à-dire la cause la plus profonde d'un problème, ceci peut être réalisé en 5 étapes :

- 1- Description du problème : décrire clairement l'anomalie, ce qui permet de qualifier son impact sur la qualité du produit.
- 2- Collecte des données : ce qui s'est passé réellement et ce qui doit se passer.
- 3- Réalisation d'analyse des écarts : identifier et enregistrer tout point ou écart existant.
- 4- Identification de la cause potentielle : reprendre l'ensemble des écarts identifiés lors de l'étape précédente.
- 5- Réalisation de l'analyse des causes racines : les causes revues à l'aide de « 5 pourquoi » pour définir les causes avérées.

- Causes symptomatiques : les causes premières, celles qui justifient au premier regard de l'anomalie observée.
- Causes fondamentales : les causes racines celles qui sont à l'origine des causes symptomatiques (on touche la source du problème).

Application de mesures correctives et préventives : le choix des bonnes solutions et la mise en place des bons plans d'action efficaces et pérennes.

Clôture de la déviation

➤ Les déviations enregistrées :

On a accueilli toutes des déviations enregistrées pendant les deux dernières années (2018/2019) constatées sur tout le système de l'entreprise AT Pharma.

Ces déviations sont classées dans un tableau qui comprend la description de la déviation avec son numéro, son élément de cause et le système impacté.

Le tableau des déviations enregistrées est représenté comme celui-ci :

Tableau 3-1: la description des déviations enregistrées

numéro	système impacté	élément en cause	Description de la deviation
1	CONGELATION	Congélateur	lors de la récolte quotidienne de température et humidité au niveau des différents locaux et équipements du laboratoire de microbiologie, une hausse de température du congélateur et réfrigérateur a été constaté ce matin à 8 h 55 . Le datalogger de congélateur affichée 5 °C (consign (-15 / -25 °C), tandis que le réfrigérateur affichée 14°C (consigne 02-08 °C).cette augmentation a été enregistrée le 01/01/2018 à 14 h24 jusqu'au 02/01/2018 à 11h24 pour le congélateur, et a partir de 01/01/2018 à 12h54 jusqu'au 02/01/2018 à 11h24 pour le réfrigérateur et a partir de cette heure (11h24) la temperature etait en cours de diminution. actions immediates:-emission d'une demande de travail -utilisation d'un cryotube pour chaque culture stock de chaque souches microbiennes afin de verifier la viabilité et l'identité des souches. -l'ensemble des milieux pré-coulées ont été éliminées (détruites) à titres préventive .-reconstruction des souches hyophilisées.-les reactifs :KOVACS et catalage ont été gérées à cause de leurs dates proches de péremption (05/01/2018).
2	conditionnement I	BIN	Erreur d'introduction de bin au niveau de la salle de conditionnement primaire sachets. Le bin 12269 produit*****à été introduit par erreur au lieu de bin 12097 (lot *****) lors des opérations de préparation pour le lancement du conditionnement . actions immediates: -changement de bin 12269(lot *****) par le bin 12097 (lot *****) après la récupération de la poudre des tremies des ensacheuses et de la plate forme technilab dans des sacs poethyléne. un vide de ligne à été réalisé avant l'introduction du bin12097
	Pesée	imprimante	dysfonctionnement de l'imprimante de la balance BLC 2002 installée au niveau de la salle mélange BICONE Action immediates: utilisation de la balance BLC 2401 installée au niveau de la salle de mélange à bin. Les futs ont été filmés par des films etirables.
4	conditionnement I	capteur	dysfonctionnement du capteur de présence de poudre au niveau de l'ENS 21 01 à 6h20 après une détection d'une non-conformité de poids des boites au niveau du check weigher (salle de conditionnement secondaire soit la caisse 80) actions immediates: correction de la position du capteur présence de produit par l'opérateur DJB ,et redémarrage du conditionnement.

➤ **QOOQCP :**

L'utilisation de la technique de structuration de l'information QOOQCP nous permet de cerner le plus complètement possible le problème constaté sur la base des questions :

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

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

Tableau 3-2 le questionnaire QOOQCP

QOOQCP	Les questions
• Qui ?	- Qui a constaté le problème ? - Qui fait quoi ? - Qui est concerné ?
• Quoi ?	- De quoi s'agit-il ? - Qu'a-t-on observé ?
• Où ?	- Où cela s'est-il produit (localisation géographique) ? - 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-il produit le problème ? - Avec quoi ?
• Pourquoi ?	- Dans quel but ?
• Combien ?	

➤ **Les listes déroulantes (Excel) :**

Il est indéniable que Microsoft Excel est un logiciel performant, indispensable au quotidien en raison de ses nombreuses fonctionnalités.

Ce logiciel est donc utilisable pour résoudre quasiment tout problème faisant intervenir des données quantitatives et même des données qualitatives.

La liste déroulante est l'une de ces fonctionnalités qu'on peut développer sous Excel pour se faciliter la tâche lorsqu'on est en face d'un jeu de données et qu'on doit entrer une même valeur plusieurs fois.

Les liste déroulante est une liste qui se met à jour selon une autre liste.

Elle est encore appelée « zone de liste déroulante » ou « menu déroulant », une liste déroulante Excel est un outil utilisable pour réaliser des feuilles de calcul dynamiques, efficaces et pratiques. Cet outil permet d'éviter des saisies de données fastidieuses, d'éviter des erreurs et de limiter les utilisateurs à n'interagir qu'avec un répertoire prédéfini. Souvent utilisée pour la conception des masques de saisie, cette fonctionnalité a des applications bien plus diversifiées.

En pratique, les listes déroulantes permettent de rendre plus facile le travail lorsqu'on se retrouve face au choix entre plusieurs données pour une même requête. Vous pouvez être face à un choix plus simple, avoir à sélectionner une date dans un département ou faire un choix dans une liste de service ou de la localisation, initialement créée.

La création d'une liste déroulante passe par les étapes suivantes :

- La saisie des informations de la liste dans une feuille de calcul vierge.
- La création d'une colonne où seront renseignées toutes les modalités parmi lesquelles on aura à choisir. Ici, il faut prendre le soin de trier les données suivant le sens dans lequel elles devront apparaître dans la liste.
- Définissez un nom à la liste ainsi créée (facultatif).
- Créez maintenant la liste déroulante proprement dite sur une autre feuille en sélectionnant la cellule qui doit l'abriter. Dans le menu « Données », cliquez sur l'onglet « Outil des données » puis sur validation des données.
- Renseignez les informations requises dans la fenêtre qui apparaît et votre liste déroulante est créée et est prête à être utiliser.

Pour ce faire, lorsque l'utilisateur clique sur la cellule devant accueillir l'information recherchée, la flèche dirigée vers le bas de la liste déroulante apparaît. On pourra cliquer dessus pour effectuer sa sélection. Cependant, si avant de cliquer sur la flèche, on inscrivait une lettre, seules les données commençant par cette lettre vont apparaître dans la liste. De plus, pour des listes encore plus longues, inscrire plus d'une lettre dans la cellule peut aider à réduire les éléments de la liste qui seront proposés. Le choix devient encore plus facile.

3.4.2 La méthode utilisée :

Il s'agit d'une solution focalisée sur une rédaction de la description standard d'une déviation rencontrée à n'importe quelle entité de l'entreprise et sur une proposition des actions correctives et préventives.

Afin de concevoir la base de données, nous avons suivis plusieurs étapes :

Après avoir accueilli et étudié toutes les déviations enregistrées pendant les deux dernière années, nous les avons classé en les affectant chacune à sa localisation. Ensuite cette dernière est automatiquement classée dans son service qui est à son tour inclus dans son département.

Ensuite, nous avons créé des tableaux et classé chaque service dans son département comme montré ci-dessous.

Tableau 3-3: présentation des services classés par rapport leurs départements

départements	LCQ	HSE	production	magasin	utilités	validation_et_qualification
LCQ	réception_des_échantillons	pest_contrôle	salle_de_pesée	magasin_01_zone_40	HVAC	IQ
HSE	laboratoire_physicochimique		salle_de_Big_Bag	magasin_02_zone_41	station_de_traitement_deau	OQ
production	stabilité		salle_de_mélange		eau_glacée	PQ
magasin	laboratoire_microbiologique		salle_de_compression			métrologie
utilités	échantillontheque		salle_de_pellucilage			
validation_et_qualification			salle_de_préparation_des_solutions			
			salle_de_conditionnementprimaire			
			salle_de_conditionnementsecondaire			
			couloir			
			IPC			

Puis nous avons créé des tableaux et classé chaque localisation dans son service comme présente ci-dessous l'exemple des services et les localisations du département LCQ :

Tableau 3-4: exemple de classement des localisations du département LCQ

réception_des_échantillons	laboratoire_physicochimique	stabilité	laboratoire_microbiologique	échantillonneuse
ACI_réception_des_échantillons	MP	salle_de_stabilité	congélateur_et_refrigérateur	T°_échantillonneuse
ACII_réception_des_échantillons	méthode	enceinte_climatique	incubateur	MP_échantillonneuse
salle_réception_des_échantillons	test	mise_et_retrait_de_stabilité	eau_de_rinsage_potable_et_prétraitée_microbio	
	eau_de_rinçage_purifiée_potable_et_prétraitée	MOP_de_stabilité	salle_de_stockage_des_milieux_de_culture_et_réactifs	
		test_de_stabilité	autoclave	
			prélèvement_microbio	
			méthode_microbio	

Par la suite, nous avons créé une liste déroulante en cascade sur Excel de tel sorte que quand l'observateur de la déviation constate une anomalie, il doit d'abord choisir son département, puis sélectionner respectivement son service et sa localisation avant de trouver enfin l'énoncé standard de la description à remplir qui correspond à l'anomalie observée.

Ces énoncés sont rédigés à partir des déviations enregistrées mais d'une façon standard en menant l'opérateur à répondre aux questions de l'outil qualité QQOCQP.

A posteriori, nous avons créé une autre liste déroulante des actions correctives et préventives dont l'observateur peut donc sélectionner sa localisation, il trouvera ainsi les CAPA correspondantes.

4 CHAPITRE 4: RESULTATS ET DISCUSSION

4.1 Résultats :

Le résultat de notre conception de la base de données sera présenté par la suite sous forme d'exemples de chaque département.

La figure ci-dessous représente la liste déroulante en cascade qui comporte les départements, les services, les localisations et les descriptions standards des déviations :

département	
service	
localisation	
dicription de la déviation	

Figure 4-1: Représentation de la liste déroulante

A partir de la liste déroulante précédente, on peut alors choisir le département de la déviation rencontrée comme présenté ci-dessous:

département	
	<ul style="list-style-type: none"> LCQ HSE production magasin utilités validation_et_qualification
service	
localisation	
dicription de la déviation	

Figure 4-2: Représentation du choix de département sur la liste déroulante

A partir de département choisi, on peut sélectionner ensuite le service de la déviation rencontrée comme montré ci-dessous :

département	production
service	<ul style="list-style-type: none"> salle_de_pesée salle_de_Big_Bag salle_de_mélange salle_de_compression salle_de_pelliculage salle_de_préparation_des_solutions salle_de_conditionnement_primaire salle_de_conditionnement_secondaire
localisation	
dicription de la déviation	

Figure 4-3: Représentation du choix de service sur la liste déroulante

A partir de service choisi, on a la main de sélectionner la localisation de la déviation rencontrée comme représenté ci-dessous :

département	production
service	salle_de_compression
localisation	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <div style="background-color: #0070c0; color: white; padding: 2px;">test_compression</div> <div style="padding: 2px;">comprimeuse</div> <div style="padding: 2px;">balance_compression</div> <div style="padding: 2px;">holding_time_compression</div> <div style="padding: 2px;">rendement_de_compression</div> </div>
dicription de la déviation	

Figure 4-4: Représentation du choix de la localisation de la déviation sur la liste déroulante

Dans la photo ci-dessous on peut choisir la description correspondante à la déviation rencontrée :

département	production
service	salle_de_compression
localisation	test_compression
dicription de la déviation	<p>non-conformité de (dureté /friabilité/ uniformité de masse/épaisseur/masse moyenne) de comprimés de produit..... De lot le résultat de test est de la consigne est entre et Cet écart est constaté par(l'opérateur) De l'équipe mise en forme chifte De la ligne lors de le(date)..... à(heure).....</p>

Figure 4-5: Représentation du choix de l'énoncé standard de la déviation rencontrée

Nous avons aussi mis une autre liste déroulante concernant les solutions et les actions correctives et préventives comme présenté ci-dessous :

Actions & solutions CAPA	
Details CAPA	

Figure 4-6: La liste déroulante des CAPA proposées

On peut avoir des actions correctives et préventives proposées en choisissant le plan CAPA par rapport à sa localisation comme l'exemple montré ci-dessous :

Actions & solutions CAPA	CAPA_peusage_MP
Details CAPA	AP2: Sensibiliser le personnel de fabrication et les chargés de l'assurance qualité in process sur l'importance de la vérification des valeurs des poids sur les print out et leur correspondance aux formules de fabrication

Figure 4-7: Le choix des CAPA

Afin de mieux comprendre comment fonctionne cette base de données, on se propose de l'exécuter en mettant quelques exemples.

Les listes ci-dessous présentent le fonctionnement de la base des données en choisissant à chaque fois un département différent :

département	LCQ
service	laboratoire_microbiologique
localisation	autoclave
description de la déviation	Perte de données d'enregistrement des cycles de stérilisation de l'autoclave de (date)..... au (date)..... , la perte des données est causée par les contrôles touchés par cette incident sont : (date) Cet écart est constaté par (l'opérateur) De l'équipe De la ligne lors de le(date)..... à(heure)..... dans la salle.....
Actions & solutions CAPA	CAPA_autoclave
Details CAPA	AP2: Procédurer l'insruccion de la nécessité de l'extraction les données du cycle de stérilisation après chaque fin de cycle,

Figure 4-8: Le fonctionnement de la base de données (exemple de département LCQ)

département	production
service	salle_de_pesée
localisation	peusage_MP
dcription de la déviation	non-conformité de pesée de (MP/PSF)..... Pour le produit De lot..... La quantité peusée est de..... Au lieu de sur la balance..... Cet écart est constaté lors de..... Dans la salle..... de la ligne..... Par (l'opérateur) De l'équipe mise en forme chifteDe la lignele(date)..... à(heure).....
Actions & solutions CAPA	CAPA_peusage_MP
Details CAPA	AP2: Sensibiliser le personnel de fabrication et les chargés de l'assurance qualité in process sur l'importance de la vérification des valeurs des poids sur les print out et leur corespondance aux formules de fabrication

Figure 4-9: Le fonctionnement de la base de données (exemple de département de la production)

département	magasin
service	magasin_02_zone_41
localisation	T°_et_humidité_magasin02
diciption de la déviation	valeur de (l'humidité/température) Non conforme dans le magasin..... La consigne de l'humidité:.....% la consigne de la température:.....C° la valeur de l'humidité:.....% valeurde la température :.....C° Cet écart est constaté par(le magasinier) De l'équipe mise en forme chifte De la ligne lors de le(date),..... à(heure).....
Actions & solutions CAPA	CAPA_T°_et_humidité_magasin02
Details CAPA	AP1: contrôle quotidien de check list

Figure 4-10: Le fonctionnement de la base de données (exemple de département magasin)

département	utilités
service	station_de_traitement_deau
localisation	eau_purifiée_traitement
description de la déviation	<p>arrêt de production de l'eau (purifiée/prétraitée) À cause de Le (date)..... cet écart est constaté par(l'opérateur) De l'équipe mise en forme chifte De la ligne lors de le(date)..... à(heure)..... dans la salle.....</p>
Actions & solutions CAPA	CAPA_eau_purifiée_traitement
Details CAPA	AP1: Prospection pour l'achat d'un nouveau EDI

Figure 4-11: Le fonctionnement de la base de données (exemple de département des utilités)

Comparaison :

On peut remarquer les avantages que procure notre base de données en comparant les énoncés standards rédigés représenté dans la **Figure 4-12** avec les descriptions des déviations enregistrées figurant dans le tableau ci-dessous:

Tableau 4-1: les descriptions des déviations enregistrées

numéro	système impacté	élément en cause	Description de la deviation
49	Pélliculage	holding time	Date de holding time des comprimés nus est dépassée -validité de holding time est de 11 jours au 10/04/2018
70	Pélliculage	holding time	Dépassement du holding time comprimés nus , date de validité entre comprimés nus et pelliculé \leq 11 jours date de compression (A) 30/03/2018 date de pelliculage (B) 21/05/2018 delai entre les dates (A) et (B) = 52 jours
138	Pélliculage	holding time	holding time comprimé nu dépassé (produit *****/*****) le lot 1805003 a été comprimé le 12/09/2018 (fin de compression) et pelliculé le 24/09/2018
167	Cnd l cp	holding time	Holding time entre pelliculage 03/10/2018 et conditionnement 25/10/2018 est dépassé, sachant que le délai inter-étape est de 17 jours
199	Pélliculage	holding time	Lors de la revue du dossier de lot ***** N° ***** il a été constaté un dépassement du holding time comprimés nus -délai inter étape (compression-pelliculage) :3jours sur le dossier de lot,le début a eu lieu le 19/09/2018, le pelliculage a eu lieu le 26/09/2018
236	pélliculage/conditionn	Holding time	Délai entre pelliculage et conditionnement dépassé
321	pélliculage/conditionn	Holding time	Dépassement du holding time comprimés nus

département	production
service	salle_de_pelliculage
localisation	holding_time_des_cp
dicription de la déviation	holding time comprimés nus dépassé du produit..... De lot..... La validité entre la compression et le pelliculage est de Jours (A) date de fin de compression: (B) date de pelliculage : délai entre (A) et (B) : Cet écart est constaté par(l'opérateur) De l'équipe mise en forme chifte De la ligne lors de le(date)..... à(heure)..... dans la salle.....
Actions & solutions CAPA	CAPA_holding_time_des_cp
Details CAPA	AP2: Mettre à jour le dossier de lot de produit *****le nouveau délai inter-étape de 60 jours (compression-pelliculage)

Figure 4-13: Exemple d'énoncé standard

Nous constatons que les descriptions des déviations enregistrées d'un même écart ont été exprimées de manières différentes, et que les dites descriptions manquent visiblement d'informations nécessaires entraînant ainsi une confusion qui entrave la procédure d'un traitement de déviations rapide et efficace.

Par contre, les énoncés standardisés sont clairs et pertinent, écartant toute confusion possible, ce qui facilite la tâche du service assurance qualité lors du traitement des déviations observées.

4.2 Discussion

L'utilisation de cette approche permet de clarifier l'anomalie et de bien cibler le problème, ce qui favorise la compréhension de ce dernier, elle permet aussi d'éviter la confusion et de faciliter le traitement de la déviation tout en contribuant à un gain de temps considérable.

Elle permet également d'éviter la redondance de la saisie des informations et de l'erreur. De plus, elle capitalise l'expérience et la connaissance.

Cette analyse de déviation sert à développer une approche interactive par le biais du logiciel Excel. On a pu apporter à l'utilisateur une certaine rapidité et flexibilité des déviations à travers les paramètres et des indicateurs facilitant aux jeunes recrutés en industrie pharmaceutique qui sont dépourvus de l'expérience, d'avoir accès facilement à cette standardisation des cas des déviations dans une base de données dépassant les cinq cent cas déjà survenus au cours des dernières années.

CONCLUSION

Les médicaments sont produits selon les exigences réglementaires en vigueur et de bonne qualité. Cette notion de qualité est primordiale et doit être présente à toutes les étapes de la vie des médicaments. Elle regroupe ainsi toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace et de qualité.

Or il est très difficile d'anticiper tout ce qu'il peut se passer lors de la production d'un produit pharmaceutique, chose qui donne lieu à l'apparition des déviations.

Alors la maîtrise des anomalies en industrie pharmaceutique, en particulier celles de qualité, a pris une importance croissante au cours des dernières années.

Les moyens mis en œuvre peuvent être préventifs et concerner la conception des locaux, la maîtrise du milieu, la rédaction et l'application stricte de dossier de lot contribuant à standardiser et à limiter les écarts. Il s'agirait alors des opérations d'investigation et plans d'action en découlant. Ces opérations doivent aussi faire l'objet de procédures standardisées, qui tiennent compte des étapes critiques et des différentes sources de déviations.

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 la gestion des déviations qualité repose avant tout sur la description de l'anomalie qui doit être claire et doit aussi répondre à toutes les questions possibles afin d'éviter toute confusion et donc minimiser les risques possibles. L'idée de cette approche conduit logiquement à prendre des décisions objectives et donc des solutions efficaces.

La standardisation des cas de déviations dans un laboratoire pharmaceutique est un indicateur qui permet de quantifier et de capitaliser les solutions CAPA dans l'activité d'une assurance qualité efficace. Les paramètres développés dans le cadre de ce travail de standardisation des déviations visent à éliminer la subjectivité des responsables de l'assurance qualité.

La méthodologie de standardisation présentée repose sur une approche de classification de certains paramètres de manière rationnelle. Cependant, la sensibilité de notre modèle a été vérifiée, raison pour laquelle les futurs utilisateurs seront amenés à valider l'application et probablement ajuster certains paramètres afin de raffiner le système.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ERNOUL Roger « le grand livre de la qualité » édition AFNOR 2010
- [2] « Qualité : quelques notions clés - www.industrie.gouv.fr ». [En ligne].
Disponible sur :
<https://archives.entreprises.gouv.fr/2012/www.industrie.gouv.fr/portail/pratique/qualite/notions-cles-qualite.html>.
Consulté juin 2020
- [3] 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
- [4] Vocabulaire Qualité – Version 5 - IDECQ – 12/11/02
- [5] CORMERAIS M. Thèse d'exercice de pharmacie, Sciences du Vivant [q-bio]/Sciences pharmaceutiques. « Gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique ». Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.
Soutenue en 2014.
- [6] MARCHESSEAU Anne Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. « Mise en place d'une évaluation des fournisseurs au sein d'un site exploitant ». Soutenue le 15 avril 2016 à Bordeaux
- [7] MICHEL David thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. « Analyse et gestion des déviations qualité sur un site de production d'un laboratoire pharmaceutique de façonnage »
Soutenue le 27 Mai 2019
- [8] Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed.
- [9] <https://www.ich.org/> consulté Mai 2020

[10] CASTELAIN Léna thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie.
« La gestion des risques qualité sur un site de production »

Soutenu le 12 octobre 2015

[11] « Le 5 pourquoi - [www. commentprogresser.com](http://www.commentprogresser.com) » [en ligne]

Disponible sur : <https://commentprogresser.com/outil-5-pourquoi.html>

Consulté septembre 2020

[12] GHOUT Takfarinas thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie « Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle »

Soutenu le 3 juillet 2015

[13] ARDOUIN, A Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. « Les outils qualité : moteurs de l'amélioration continue au sein de l'assurance qualité ».

Soutenu en 2008

[14] Dr,CHERIET, N « Cours N°6 Gestion des Déviations Université de BLIDA1 Pharmacie industrielles » M2 2019

[15] SOUDANT-DEPELCHIN Catherine thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie « la gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique »

Soutenu le 16 février 2012

[16] SENNOUN Razika thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie « Relations de l'ICH Q10 Système qualité pharmaceutique avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services »

Soutenu le 17 Décembre 2012