



HAL
open science

La qualite et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir a de nouveaux horizons ?

Laurent Buisine

► To cite this version:

Laurent Buisine. La qualite et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir a de nouveaux horizons ?. Sciences pharmaceutiques. 2016. hal-01731751

HAL Id: hal-01731751

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731751v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2016

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 28 Septembre 2016
Sur un sujet dédié à :

LA QUALITE ET SON MANAGEMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : S'IMPOSER UN CADRE RESTRICTIF OU PLUTÔT S'OUVRIR A DE NOUVEAUX HORIZONS ?

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Laurent BUISINE

né(e) le 08 Janvier 1985 (à Nancy)

Membres du Jury

Président :	M. Clarot Igor,	Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Nancy
Directeur :	Mme Diab Roudayna,	Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Pâques Vinciane,	QA EDC & Supply Associate Director UCB Pharma SA
	Mr. Thiebault Louis,	Responsable de production Laboratoires Unither

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Francine KEDZIEREWICZ
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>

Cédric BOURA		86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT		85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON		87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85		<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85		<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85		<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87		<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAÏ	86		<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86		<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85		<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87		<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86		<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86		<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86		<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86		<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85		<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01		<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87		<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86		<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86		<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85		<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86		<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85		<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85		<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85		<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87		<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85		<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86		<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86		<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87		<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87		<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86		<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87		<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85		<i>Pharmacie galénique</i>
PROFESSEUR ASSOCIE			
Anne MAHEUT-BOSSER	86		<i>Sémiologie</i>
MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE			
Alexandre HARLE	82		<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
PROFESSEUR AGREGÉ			
Christophe COCHAUD	11		<i>Anglais</i>

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Au Jury

Mme Diab: Merci d'avoir accepté d'être ma Directrice de thèse. Je vous suis reconnaissant pour le temps que vous m'avez accordé, les conseils que vous avez pu m'apporter, l'intérêt que vous avez démontré et vos encouragements, qui m'ont guidé dans mon travail et m'ont aidé à trouver des solutions pour avancer.

Mr Clarot: Merci pour avoir accepté ce rôle. Merci également pour les conseils et les encouragements que vous m'avez apporté durant toute ma scolarité, qui ont été d'une précieuse aide.

Mme Pâques: Merci beaucoup d'avoir accepté ce rôle de jury. Je vous serai toujours reconnaissant d'avoir parié sur un novice lors de mon intégration dans votre équipe, et de la confiance que vous me faite tous les jours.

Mr Thiebault: Merci pour votre temps et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A la famille

A mes Parents: qui ont toujours été là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments. De leur soutient durant toutes ces années de scolarité, qui n'ont pas été les plus faciles. Pour le suivi, l'aide, les conseils et la motivation qu'ils m'ont apporté pour la rédaction de cette thèse. Ils m'ont tout apporté pour qu'aujourd'hui je sois épanoui professionnellement et personnellement. Tout simplement merci.

A mes Frères: Pierre et François, les personnes auxquelles je tiens le plus, m'ont toujours poussé malgré la distance nous séparant. Les bon moments passés à vos côtés mon permis d'évacuer toute la pression liée à la thèse. Je n'oublie pas vos compagnes Anne-So et Mélo qui sont de super belles-sœurs sur qui je peux et je pourrais toujours compter. Et une grosse pensé pour Mon filleul Arthur, que j'aime de tout mon cœur, et qui a embelli mes jours lorsqu'ils étaient un peu dur.

A ma grand-mère Jeanine: Je la remercie, je pense que c'est grâce à elle que j'ai pu réaliser la faculté de Pharmacie, lorsqu'elle a prodigué de bons conseils à mes parents lors de la fin de mon collège. Elle a toujours été là pour sa famille et surtout ses petits-enfants qu'elle a toujours soutenues au travers de leurs épreuves. C'est une grand-mère en or!

Aux oncles, tantes, cousins et cousines: Merci pour toutes les bonnes ondes envoyées durant ces années de pharmacie, et pour votre joie et votre bonne humeur à chacune de nos rencontres

Aux Amis

Les potos de la fac de Pharma Matt, Beno, Mils, Mada, Guiz, Loulou, Lucette, Emilie, Clarou, Steph, Ju, chacha, leur compagnes et compagnons respectifs et tous ceux que j'ai pu oublier, je vous remercie pour la joie et la bonne humeur qu'il y a et qu'il y aura toujours au sein de cette fine équipe. Merci pour le soutien que l'on s'apporte. Vous êtes les personnes avec qui j'ai fait les 400 coups, enfin j'espère que nous en sommes que à 200, et qu'il en reste encore 200 à réaliser à vos côtés et j'espère pendant longtemps.

A la team QA Supply de UCB: Je tiens à remercier spécialement Vinciane et son équipe, et quelle équipe. Magali, Sabine Florence, Thibault et Jean-Baptiste je vous remercie de l'accueil que vous m'avez fait lors de mon arrivé dans votre équipe, et par les conseils que vous m'avez apporté et qui m'ont permis d'apprendre et de progresser tous les jours. La bonne humeur et le professionnalisme de tou les jours passés à vos côtés, ont permis mon épanouissement. Je n'oublierai jamais cette équipe et ces personnes exceptionnelles.

TABLES DES MATIERES

TABLES DES MATIERES	1
LISTE DES TABLEAUX	5
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES ABBREVIATIONS	8
INTRODUCTION.....	9
PARTIE 1 : La qualité et son évolution au fil du temps.	10
1 La qualité	11
1.1 Définition de la qualité	11
1.1.1 Selon le point de vue.....	11
1.1.1.1 Le client.....	12
1.1.1.2 L'entreprise	13
1.1.2 Selon les organismes de normalisation	13
1.2 La qualité en industrie pharmaceutique	14
2 Le management de la qualité	15
2.1 L'assurance qualité	15
2.2 Les principes du management de la qualité	16
3 Histoire de la qualité dans l'industrie	22
3.1 Avant l'ère industrielle	22
3.1.1 La préhistoire	22
3.1.2 L'antiquité.....	22
3.1.3 Au moyen âge et à l'ère prè-industrielle	22
3.2 L'ère industrielle	23
3.2.1 Le management scientifique du travail	23
3.2.2 Le contrôle de la qualité	24
3.2.3 Apparition de l'assurance qualité et de la qualité totale	25
PARTIE 2 : Contexte et Exigences réglementaires et normatives actuelles, applicables à l'industrie pharmaceutique.....	30
1 Les instances réglementaires et leurs activités.....	31

2	Bonnes Pratiques de Fabrication.....	34
3	International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.....	36
4	International Organization for Standardization.....	37
PARTIE 3 : Cas pratique « Mise en place d'un système de management de la qualité au sein de la société pharmaceutique de mon stage d'application (SPSA) en 2014 ».....		
1	Les normes ISO 9001 et ISO 13485.....	42
1.1	Les obligations des normes.....	42
1.2	L'apport de la certification pour l'entreprise	45
1.3	Référentiels normatifs complémentaires.....	46
2	Application des normes dans la SPSA	46
2.1	Etude et Analyse de l'existant	46
2.1.1	Etude et comparaison des normes	46
2.1.2	Etat des lieux.....	47
2.1.3	Bilan de l'état des lieux.....	50
2.2	Mise en place des éléments manquants.....	54
2.2.1	Démarche de la mise en place	54
2.2.2	Le manuel de management de la qualité.....	54
2.2.3	Les Indicateurs.....	59
2.2.4	Les procédures	62
2.2.5	La revue de direction.....	62
2.2.6	Bilan après mise en place des éléments	63
Partie 4: les différents outils pour le management de la qualité		
1	Les outils de base de la qualité	68
1.1	Le Brainstorming	68
1.1.1	Définition	68
1.1.2	Objectifs	68
1.1.3	Description - Réalisation - Organisation	69
1.2	Les feuilles de relevé de données	69
1.2.1	Définition	69

1.2.2	Objectifs	70
1.2.3	Réalisation - Exemple	70
1.3	Le QQQQCP	71
1.3.1	Définition	71
1.3.2	Objectifs	71
1.3.3	Réalisation - Exemple	71
1.4	Les cartes de contrôle	72
1.4.1	Définition	72
1.4.2	Objectifs	72
1.4.3	Description - Réalisation	73
1.5	Les 5 pourquoi	73
1.5.1	Définition	73
1.5.2	Objectifs	73
1.5.3	Description - Réalisation	74
1.6	Le diagramme causes - effets	74
1.6.1	Définition	74
1.6.2	Objectifs	74
1.6.3	Description - Réalisation	75
1.7	Le diagramme de Pareto	76
1.7.1	Définition	76
1.7.2	Objectifs	76
1.7.3	Description - Réalisation	76
2	Les nouveaux outils de la qualité: les outils du management de la qualité	78
2.1	Diagramme des affinités	79
2.1.1	Définition et objectifs	79
2.1.2	Description - Réalisation	79
2.2	Diagramme des relations	80
2.2.1	Définition et objectifs	80
2.2.2	Description - Réalisation	80

2.3	Diagramme en arbre	81
2.3.1	Définition et objectifs	81
2.3.2	Description - Réalisation	82
2.4	Diagramme matriciel	82
2.4.1	Définition et objectifs	82
2.4.2	Description - Réalisation	83
2.5	Diagramme en flèche	83
2.5.1	Définition et objectifs	83
2.5.2	Description - Réalisation	84
2.6	Diagramme de décision.....	84
2.6.1	Définition et objectifs	84
2.6.2	Description - Réalisation	85
CONCLUSION		87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Relation entre ICH Q10, ISO 9001 et les BPF.

Tableau 2: Résumé des processus.

Tableau 3: Résumé de l'application des outils de base de la qualité.

Tableau 4: Résumé de l'application des nouveaux outils de la qualité.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: schéma définissant la qualité selon le point de vue.

Figure 2: Phase de l'orientation client. Reproduite d'après (9).

Figure 3 : vue d'une approche processus.

Figure 4 : vue d'une approche système.

Figure 5 : Roue de Deming.

Figure 6 : schéma résumant un système de management de la qualité.

Figure 7: première forme de carte de contrôle.

Figure 8: illustration de la théorie de Juran.

Figure 9: Evolution de la qualité au fil du temps.

Figure 10: le triangle CTD.

Figure 11: Evolution des certificats ISO 9001 en France.

Figure 12: Grille d'évaluation.

Figure 13: Résultat de l'état des lieux pour le chapitre 4 ISO 9001.

Figure 14: Résultat de l'état des lieux pour le chapitre 5 ISO 9001.

Figure 15: Résultat de l'état des lieux pour le chapitre 6 ISO 9001.

Figure 16: Résultat de l'état des lieux pour le chapitre 7 ISO 9001.

Figure 17: Résultat de l'état des lieux pour le chapitre 8 ISO 9001.

Figure 18: Résultat général de l'état des lieux.

Figure 19: Cartographie des processus de la SPSA.

Figure 20: Cartographie documentaire des processus de la SPSA.

Figure 21: Résultat suite à la mise en place des actions demandées - chapitre 4 ISO 9001.

Figure 22: Résultat suite à la mise en place des actions demandées - chapitre 5 ISO 9001.

Figure 23: Résultat suite à la mise en place des actions demandées - chapitre 6 ISO 9001.

Figure 24: Résultat suite à la mise en place des actions demandées - chapitre 7 ISO 9001.

Figure 25: Résultat suite à la mise en place des actions demandées - chapitre 8 ISO 9001.

Figure 26: Résultat final suite à la mise en place des actions demandées.

Figure 27: Exemple de feuille de relevé de données.

Figure 28: Exemple de progression avec la méthode des 5 pourquoi.

Figure 29: Représentation du diagramme d'Ishikawa.

Figure 30: Représentation du diagramme des affinités.

Figure 31: Représentation du diagramme de Pareto.

Figure 32: Représentation du diagramme des relations.

Figure 33: Représentation du diagramme en arbre.

Figure 34: Exemple de diagramme matriciel.

Figure 35: cartouche d'identification pour un diagramme sagittal.

Figure 36: Exemple de diagramme de décision.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AFNOR: Association Française de NORmalisation

AQ: Assurance Qualité

AFSSAPS: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA: Corrective Action Preventive Action

CTD: Common Technical Document

DM: Dispositif Médical

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practices

ICH: International Conference on Harmonization

ISO: International Standarization Organisation

MMQ: Manuel de Management de la Qualité

PDCA: Plan Do Check Act

PR: Pharmacien Responsable

PRI: Pharmacien Responsable Intérimaire

QQOQCP: Qui Quoi Où Quand Comment Pourquoi

SMQ: Système de Management de la Qualité

SPSA: société pharmaceutique de mon stage d'application

TQC: Total Quality Control

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est de nos jours une industrie florissante et importante tant du point de vue de l'innovation que du business ; 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.

La qualité a pris une importance considérable au cours de l'histoire dans l'industrie, à tel point que des outils spécifiques ont été créés pour permettre son management et son amélioration continue.

Au cours de ce travail, je me suis intéressé dans une première partie à étudier l'évolution de la qualité de ses prémisses à nos jours à l'aide de ses définitions et de ses pionniers. Dans une seconde partie, l'étude du contexte, des exigences réglementaires et normatives actuelles nous permettront de comprendre une telle évolution ; ce qui m'amènera à vous présenter dans une troisième partie un cas pratique de mise en place d'un système de management de la qualité reposant sur les normes en vigueur.

Dans une quatrième partie, une présentation sera faite des différents outils qui permettent de maintenir et d'améliorer continuellement la qualité.

PARTIE 1 : La qualité et son évolution au fil du temps.

1 La qualité

La qualité est un domaine très vaste qui peut être interprété de différentes manières selon le point de vue où l'on se trouve. Que l'on soit client ou producteur, la qualité sera perçue différemment.

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

1.1 Définition de la qualité

La qualité étant une activité, une manière d'être qui touche tous les domaines et tous les êtres humains, il n'est pas possible d'en donner une et une seule définition. La qualité est un terme beaucoup plus compliqué qu'il n'y paraît. Pour exemple, le dictionnaire Larousse donne huit définitions de celle-ci (2) [Larousse, 2016]:

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

1.1.1 Selon le point de vue

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

1.1.1.1 Le client

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

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

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

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

En plus des composantes requises par le client externe, en interne il faut une synergie parfaite entre les services, les collègues et la direction. La communication, des outils appropriés, des contrôles, des objectifs et des résultats sont des composantes supplémentaires que requiert la satisfaction du client interne. Si le client interne est satisfait, la qualité du service ou du produit est assurée. Le client, qu'il soit externe ou interne, définit la qualité à l'aide de ses attentes et souhaits et la juge *via* le résultat obtenu, perçu au final. Un produit ou un service de qualité pour un client, est proportionnel à son niveau de satisfaction. « *La satisfaction est un jugement de valeur, une opinion, un avis qui résulte de la confrontation entre le service perçu et le service attendu.* » (3) [Tremblay, 2016]

1.1.1.2 L'entreprise

Pour l'entreprise, la qualité est basée sur une politique et des objectifs qui permettent de maintenir et d'améliorer (4):

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

Un produit ou un service de qualité pour une entreprise est reflété par sa performance à maintenir et améliorer sa réponse aux attentes du client (figure 1).

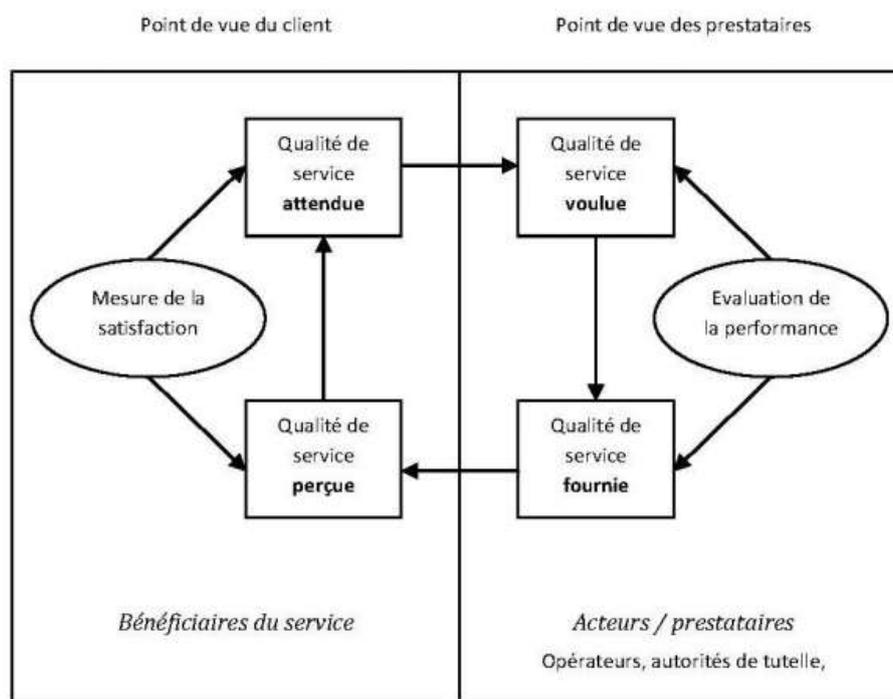


Figure 1: schéma définissant la qualité selon le point de vue (5).

1.1.2 Selon les organismes de normalisation

L'International Standardization Organization ou Organisation Internationale pour la Normalisation (ISO) (6), met en place des normes internationales pertinentes pour les entreprises, élaborées par des professionnels. La qualité fait partie des domaines traités.

Au début, l'ISO introduit la qualité dans l'ISO 8402 et la décrit comme étant : "l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites" (7) [ISO, 1994].

En 2000, L'ISO 8402 est supprimée pour être intégrée à la série des normes ISO 9000.

Désormais, la qualité est décrite par l'ISO 9000 comme étant "*Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences*" (8) [ISO, 2015]. Dans la série des normes ISO 9000, on se concentre plus sur le fond que sur la forme, en détaillant des sujets comme:

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

1.2 La qualité en industrie pharmaceutique

Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité, en l'occurrence le médicament, sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing practices (GMP). Les BPF décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place.

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

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

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

2 Le management de la qualité

2.1 *L'assurance qualité*

L'assurance de la qualité c'est :

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

Selon la norme ISO 9000:2005, l'assurance qualité (AQ) est la "Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites"(8) [ISO, 2005]. Toutes activités ou actions ayant une possible influence sur la qualité du médicament doivent être englobées dans le concept d'AQ. C'est une discipline qui a pour but la prévention de la non-qualité plutôt que la détection. Elle permet également de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition. En prévenant une non-qualité et en corrigeant les dysfonctionnements décelés, l'AQ vise à garantir la production d'un produit de qualité grâce à la maîtrise de ses processus (actions et activités de l'entreprise). C'est à dire que pour avoir un produit de qualité, il faut maîtriser tous les domaines, de la conception au développement à l'achat de packaging, de matière, mais également l'organisation, le savoir-faire, le matériel et les compétences nécessaires à l'activité.

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

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

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

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

Fixer des objectifs a pour but d'atteindre un niveau de qualité élevé, qui doit être maintenu mais qu'il est toujours possible d'améliorer, c'est pourquoi le domaine de l'assurance qualité se doit d'être managé dans le but d'une amélioration continue. Armand V. FEIGENBAUM dit « *manager la qualité, c'est manager l'entreprise* » (9) [Feigenbaum, 1991].

2.2 Les principes du management de la qualité

Le but du Système de Management de la Qualité (SMQ) est la recherche de 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 8 principes de management de la qualité suivants (7), (8) :

L'orientation client :

Selon la norme ISO 9000 « *Les organismes dépendent de leurs clients* » [ISO, 2005]. Le but du principe de l'orientation client, est d'identifier et de comprendre les attentes et les besoins du client et de les communiquer en interne. C'est pour cela qu'un système de management de la qualité doit intégrer la notion d'orientation client.

L'identification, la compréhension et la communication en interne des attentes et des exigences des clients vont permettre de mettre en place et / ou d'adapter les processus de l'entreprise afin d'être en corrélation directe et de donner une réponse adéquate à ces attentes.

La seconde phase de l'orientation client, est la mesure de la satisfaction / insatisfaction du client, qui va permettre d'identifier les erreurs, les manquements figurant dans les processus, les méthodes... et l'amélioration à leur donner. Le but final est d'avoir une amplitude d'insatisfaction la plus faible, comme décrit dans le schéma ci-dessous (10).

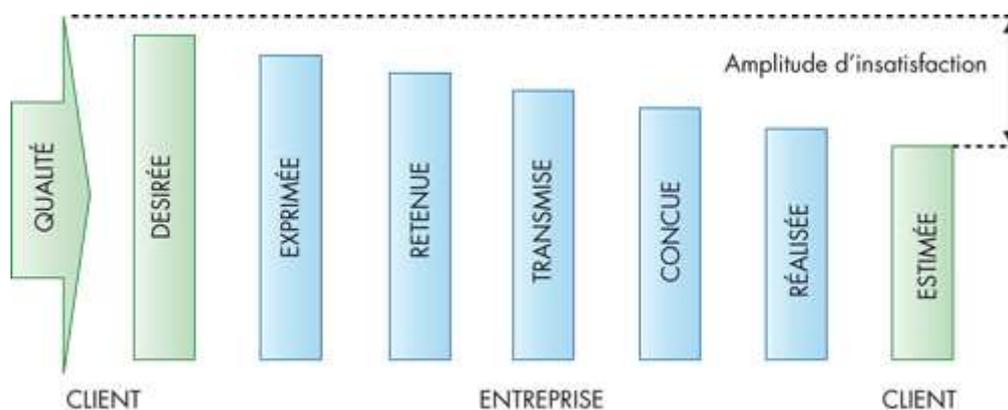


Figure 2: Phase de l'orientation client (10).

L'orientation client permet d'obtenir des résultats:

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

Le leadership

Ce principe s'adresse à la direction. C'est avec ce principe que sont dessinés les contours du SMQ. La direction va montrer son implication et son engagement, en instaurant une politique qualité, dans laquelle des objectifs réalisables et motivants seront fixés.

La direction, peut par la mise en place :

- d'une politique qualité montrer son implication dans ce système et s'assurer que toutes les parties de l'entreprise comprennent la démarche et les finalités et y adhèrent.
- d'objectifs qualité: intégrer et responsabiliser toutes les parties de l'entreprise.

Afin que tout le monde adhère et participe activement au SMQ, il convient que la direction mette à disposition les infrastructures, les outils et les formations nécessaires au personnel pour qu'il puisse réaliser les objectifs fixés. Le leadership comporte également un rôle relationnel, qui se traduit par l'encouragement, la reconnaissance de l'implication et de la contribution du personnel pouvant aller jusqu'à la récompense.

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

Implication du personnel

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

Le fait de devoir atteindre des objectifs, demande au personnel de rendre des comptes, il faut donc le responsabiliser pouvoir répondre plus vite et mieux aux problèmes éventuellement rencontrés ce qui engendre de satisfaire ses souhaits et d'améliorer continuellement ses compétences.

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

L'Approche processus

Un processus est « *un ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie* » (7) [ISO, 1994]. Toutes les entreprises possèdent un ensemble de processus (figure 3), mais ils sont plus ou moins bien identifiés et utilisés d'une entreprise à l'autre.

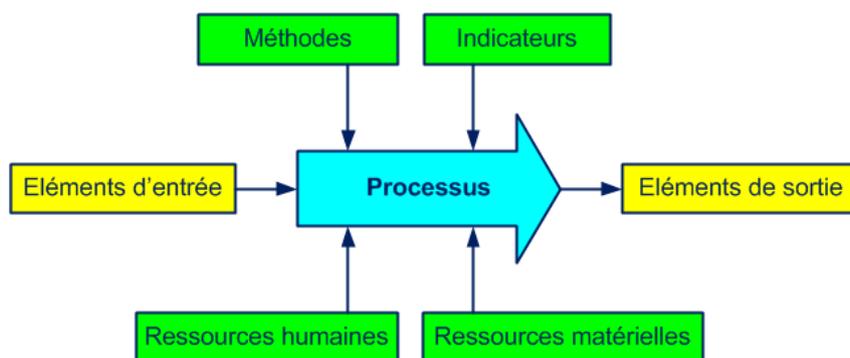


Figure 3 : vue d'une approche processus.

C'est pourquoi il est important d'utiliser une approche par les processus, pour permettre de déterminer les responsabilités, et les compétences nécessaires à l'atteinte des objectifs en déterminant les éléments qui doivent entrer et sortir du processus. Points importants car ils permettent de définir le niveau de ressources nécessaires tant du point de vue du

personnel, des finances, des installations, des équipements, des techniques, des méthodes et des contrôles à leur allouer. C'est ce qui revient à utiliser la méthode des 5 M :

- Main d'œuvre : compétence et savoir-faire nécessaires au fonctionnement
- Méthodes : méthodes utilisées (réunions, procédures, instructions...),
- Moyens : infrastructures, matériels, machines...,
- Milieu : environnement nécessaire ; température, pressions...
- Mesures : mesure de la performance à atteindre les objectifs via des indicateurs qualité.

Il est possible de distinguer plusieurs types de processus (11): les processus opérationnels qui permettent la réalisation du produit, les processus de support qui apportent les ressources et les soutiens aux processus opérationnels, les processus de pilotage via lesquels sont émis les décisions et le management les décisions de le management des ressource (de management ou décisionnels) et les processus de mesure qui permettent l'évaluation des résultats.

Dans ces processus il est également possible de faire des sous processus.

Cette approche processus, permet donc d'avoir une vue claire de toutes les entités participant au SMQ. Cette approche par les processus est un point de départ du management par l'approche système.

Management par approche système

Ici, il s'agit de faire fonctionner les processus comme un ensemble. C'est-à-dire qu'il faille faire fonctionner tous les processus les uns avec les autres, le but est donc d'identifier et de comprendre les différentes interactions qu'il y a entre eux. La finalité étant toujours d'atteindre les objectifs fixés par la direction. C'est une approche transversale globale depuis les besoins et les attentes.

Cette approche système permet, à l'ensemble des processus d'être formalisé et structuré, d'en identifier et d'en comprendre leurs interactions, leur importance et leurs risques, et d'en assurer une organisation cohérente et maîtrisée en identifiant les rôles et les responsabilités.

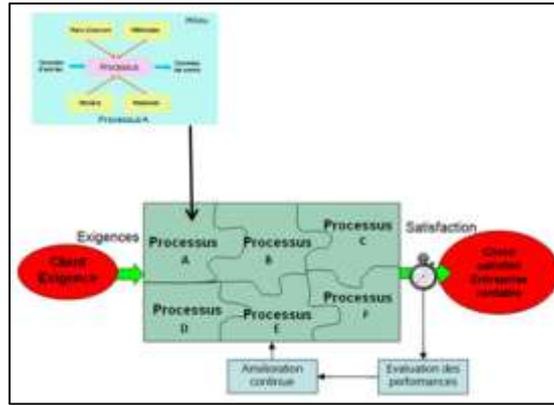


Figure 4 : vue d'une approche système.

Amélioration continue

Armand V. FEIGENBAUM dit « *La qualité, ce n'est pas une réparation rapide ou temporaire, c'est un processus d'amélioration continue* » (9) [FEIGENBAUM, 1991]. Le principe d'amélioration continue est le principal objectif de l'entreprise, car le but est de toujours faire mieux.

L'entreprise, doit avoir une amélioration continue globale, c'est pour cela que chaque processus doit y travailler.

Une manière efficace de fonctionner pour la mise en place d'une amélioration est de suivre le mode de fonctionnement du cycle PDCA (ou roue de Deming) :

- Plan : Planifier les actions à réaliser, les ressources nécessaires, les outils...
- Do : Réaliser le produit, l'action comme planifié dans la première étape
- Check : Mesurer que l'objectif planifié est atteint
- Act : agir sur les non conformités (actions correctives) et les risques identifiés (actions préventives)

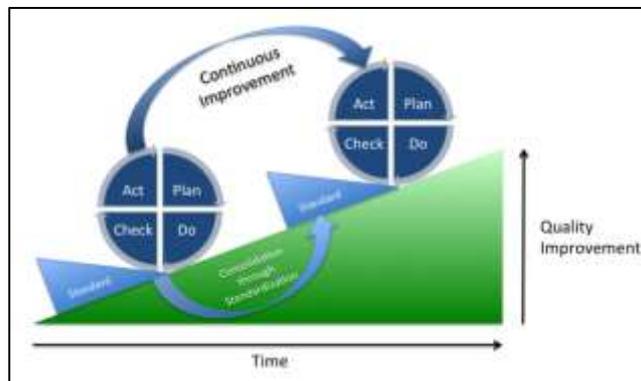


Figure 5 : Roue de Deming (12).

Approche factuelle pour la prise de décision

Toute prise de décision est fondée sur une information juste et objective. C'est pour cela que l'information transmise doit être factuelle, une prise de décision efficace ne peut pas reposer sur des suppositions, des interprétations. Il faut également que cette information soit disponible pour toute personne en ayant besoin, il faut donc qu'elle soit enregistrée sur des supports adéquats. On peut résumer en disant qu'une décision se prend grâce à des informations disponibles, vérifiées, fiables et précises.

Relations mutuellement bénéfiques

Toute entreprise est dépendante de ses fournisseurs, c'est pourquoi l'interaction entre les deux parties doit être maximum et bénéfique à tous. Il faut que la relation client fournisseur soit gagnant / gagnant.

Il est nécessaire de comprendre les intérêts des partenaires, de définir clairement leurs obligations et d'évaluer régulièrement leurs performances. De plus, une vue à long terme (partage des informations et plans futurs), pourront avoir un effet bénéfique sur les deux parties, au niveau de la communication, des coûts, des améliorations possibles...

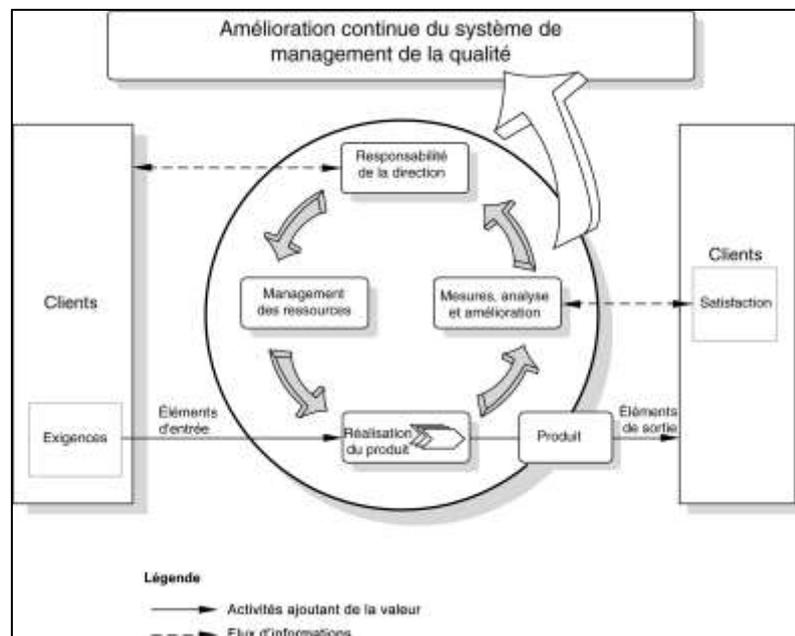


Figure 6 : schéma résumant un système de management de la qualité (8).

Pour savoir comment ces 8 principes sont arrivés dans le domaine de la qualité et sont devenus la base d'un SMQ efficace, il faut s'intéresser à l'histoire de l'industrie.

3 Histoire de la qualité dans l'industrie

Il est possible de remonter aux origines de l'homme pour parler de qualité. Dès lors que l'homme a commencé à fabriquer des outils, armes..., il est possible de soulever le point de la qualité (bon fonctionnement, efficacité).

3.1 *Avant l'ère industrielle*

3.1.1 *La préhistoire*

Il est possible de parler de qualité dès la préhistoire, même si les hommes préhistoriques sans en être conscients fabriquaient des outils de qualité. La qualité à cette époque peut être mentionnée dès que ces hommes ont commencé à fabriquer des outils pour la chasse. Il fallait donc que ces outils soient de qualité pour qu'ils soient efficaces.

3.1.2 *L'antiquité*

Une première notion d'évaluation de la qualité se retrouve à cette époque.

Dans l'ancienne Egypte, des inspecteurs indépendants pratiquaient un contrôle sur la taille des pierres (régularité et perpendicularité) destinées aux monuments pharaoniques.

3.1.3 *Au moyen âge et à l'ère pré-industrielle*

En France, au moyen âge la qualité des produits et services est une notion importante et ancrée dans les mœurs. Un suivi de la qualité était possible à cette époque par l'intermédiaire des comités d'inspection qui appliquaient une marque ou un symbole sur tous les produits sans failles.

Les artisans eux même plaçaient une seconde marque au cours de l'élaboration, qui permettait de donner une réputation à l'artisan qui confectionnait ce produit mais aussi et

surtout de pouvoir cibler l'origine des articles défectueux et d'en réparer et améliorer la confection.

Les marques déposées par le comité d'inspection étaient, au moyen âge, pour les clients un gage de qualité du produit. A cette époque, l'industrialisation n'existe pas, ce sont les artisans qui réalisent les produits et services. Les artisans avaient une organisation en forme de syndicats que l'on appelait des guildes et qui étaient responsables de l'élaboration et de la mise en place de règles pour la confection des produits et des services. C'est la naissance des cahiers des charges.

Puis au 17^{ème} siècle, Colbert, alors Surintendant des Bâtiments du Roi, voit les bénéfices qu'un produit de qualité peut apporter : "*Si nos fabriques imposent, à force de soin, la qualité supérieure de nos produits, les étrangers trouveront avantage à se fournir en France et leur argent affluera dans les caisses du royaume.*"

Jusque à l'ère industrielle, c'est cette approche de la qualité qui a prédominé pour la fabrication des produits.

3.2 L'ère industrielle

(13) L'ère industrielle commence au XIX^{ème} siècle, lorsque les artisans se regroupaient pour former de grandes fabriques, mais également avec l'apparition de nouvelles techniques et méthodes de travail.

L'apparition de la machine à vapeur, va révolutionner le monde industriel car elle permettait d'actionner des machines et d'augmenter la productivité. Cela se traduit dans les entreprises par une augmentation des employés et du rendement. Mais l'organisation était anarchique et individuelle.

3.2.1 Le management scientifique du travail

Au début du XX^{ème} siècle, un mouvement appelé le Taylorisme apparaît. Son fondateur est Frederick Winslow Taylor (ingénieur de formation). Pour Taylor, il n'est pas possible d'avoir une production de masse sans organisations et discipline. C'est pourquoi il préconise une organisation scientifique du travail, afin de mettre fin à l'organisation en place: individualiste et artisanale.

Dans le but d'obtenir une régularité et un niveau plus élevé de production, Taylor préconise deux types d'organisations:

- Une organisation verticale qui consiste à faire la distinction entre les ingénieurs et les ouvriers. Les ingénieurs, les "gens qui pensent" ont pour but l'étude du poste, la décomposition et simplification des gestes, l'attribution d'un temps d'exécution..., les ouvriers exécutent.
- Une organisation horizontale qui consiste à découper la production en différentes tâches qui seront confiées à des ouvriers spécialisés. Dans cette organisation, l'idée du "*one best way*" apparaît, c'est-à-dire standardiser et chronométrer les tâches pour avoir un minimum de mouvement mais également d'obtenir une régularité.

La première chaîne de montage réalisée par Henry Ford au début du XX^{ème} siècle, est l'exemple le plus flagrant de l'organisation verticale. Les ouvriers réalisent des tâches simples avec des pièces élémentaires pour leurs activités. Ces pièces arrivent jusqu'à eux par tapis roulant pour éviter au plus les mouvements inutiles et donc augmenter la productivité.

Les contrôles de la qualité des produits, sont réalisés sur 100% des produits et seulement en fin de production sur les produits finis (aucun contrôle en cours de fabrication). On fait un tri des bons et des mauvais produits, mais sans que d'actions correctives ou préventives soient mises en place.

Le problème du Taylorisme, en plus des problèmes psychologiques qu'imposent les gestes répétitifs, il exclut le travail en équipe, et sépare trop les hommes qui pensent des ouvriers.

3.2.2 Le contrôle de la qualité

Dans les années 1930, le concept de contrôle qualité fait son apparition, par les biais des travaux de M. Shewart. Le but étant de mettre en place des organisations et des méthodes de travail nouvelles pour que l'on puisse maîtriser la qualité. Shewart, qui a une formation de mathématicien, propose à son entreprise Bell Telephone suite à des problèmes de qualité des produits, de mettre en place un système de contrôles organisés des produits et des services basé sur la maîtrise statistique des procédés.

Shewart cherche à comprendre comment maîtriser la qualité d'un produit fabriqué en série. La clef réside dans les différentes variables entrant dans la fabrication du produit. Un contrôle de la qualité des produits va donc être fait sur un échantillon prélevé en cours de production que l'on va comparer aux prérequis. Les résultats sont renseignés dans les cartes

de contrôles (figure 7) inventées par Shewart qui permettront de voir la variabilité dans le procédé. Si le résultat sort des limites établies, il y a une variable non maîtrisée, et il faut donc la trouver. C'est la naissance du concept du Niveau de Qualité Acceptable.

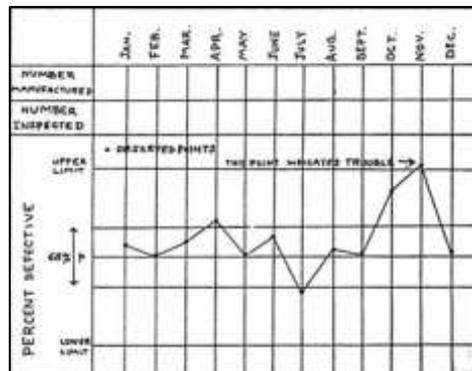


Figure 7: première forme de carte de contrôle (14).

Les méthodes statistiques seront reconnues par les industries, et particulièrement par l'industrie militaire américaine durant la seconde guerre mondiale qui va développer des abaques statistiques (military standards), ce qui va considérablement aider l'évolution la maîtrise du contrôle qualité.

Outre les données statistiques, Shewart s'intéresse aux notions de responsabilité du management et d'attentes des clients.

Mais au final, la théorie de Shewart permet seulement de donner des indications sur la qualité, il n'est encore pas possible de la prévenir. Désormais, il faut que les industriels pensent à la notion de qualité par prévention: l'assurance qualité.

3.2.3 Apparition de l'assurance qualité et de la qualité totale

L'essor de l'assurance qualité va se faire au sortir de la seconde guerre Mondiale, au Japon. Trois Gourous de la qualité William Edwards Deming (disciple de Shewart), Joseph Moses Juran et Armand Vallin Feigenbaum, vont aller enseigner leur savoir-faire pour aider les industries Japonnaises à se reconstruire après la guerre, et instaurer de nouvelles notions comme le management, la gestion de la qualité et la qualité totale.

Deming est le premier à s'y rendre afin d'enseigner le principe d'échantillonnage qu'il a inventé avec Shewart. Mais en plus de cette méthode, il va mettre en avant la notion de management. Il démontre que la qualité s'obtient et est dépendante de l'implication de tous: clients, fournisseurs, direction et employés. Il va élaborer 14 règles aidant au management de la qualité (15):

- gardez le cap
- adoptez la nouvelle philosophie
- ne vous reposez pas sur le contrôle final
- n'achetez plus au plus bas prix
- planifiez mieux
- formez en permanence
- instituez le leadership
- chassez la crainte
- cassez les barrières entre les services
- éliminez les slogans
- supprimez les quotas
- permettez aux salariés d'être fiers de leur travail
- instituez un programme de développement personnel
- mobilisez l'ensemble du personnel

Pour Deming le mauvais management est responsable à 94% de la non-qualité.

Le management de la qualité et la résolution des problèmes, reposent sur un cycle qui consiste à prévoir ce que l'on veut faire (Plan), faire ce que l'on a prévu (Do), contrôler ce que l'on a fait (Check), agir, ajuster sur les problèmes (Act). C'est le cycle de Deming. Le management des processus et de la qualité est né, mais en ce qui concerne le contrôle de la qualité, pour Deming il repose toujours sur un contrôle statistique afin d'éviter les inspections.

Le second qualiticien à se rendre au Japon est Joseph Moses Juran qui va enseigner aux industriels Japonais la notion de gestion de la qualité. Il va aider les Japonais à mieux appliquer et comprendre les concepts de la qualité. Juran va mettre en avant trois points mieux connus sous le nom de trilogie de Juran (16) qui consiste à:

- Planifier la qualité: Il faut s'intéresser à qui est le client (interne et externe), ce qu'il souhaite, définir les caractéristiques du produit et développer les processus qui peuvent produire ce produit. C'est un travail pluridisciplinaire
- Contrôler la qualité: Il faut contrôler la qualité pour en assurer la stabilité. Pour cela, il faut évaluer les performances actuelles en les comparant aux objectifs planifiés, et agir sur la différence.
- Améliorer la qualité: 6 points sont définis par Juran:
 - Prouver la nécessité d'améliorer;
 - Etablir la vision;

- Identifier les projets d'améliorations;
- Mettre en place les équipes;
- Fournir aux équipes les ressources, formations et motivations;
- Mettre en place les moyens de contrôles pour maintenir les gains.

Cette trilogie permet de mettre en avant les coûts évitables et inévitables de la qualité. Il montre qu'il est aussi efficace pour une entreprise, de s'améliorer et avoir un produit de qualité en ayant une meilleur compréhension des relations, entre la planification du processus, son contrôle et son amélioration continue; que de regarder le critère économique. Le but de Juran est de réduire le cout de la non qualité. Pour Juran, gestion financière et qualité sont assimilées.

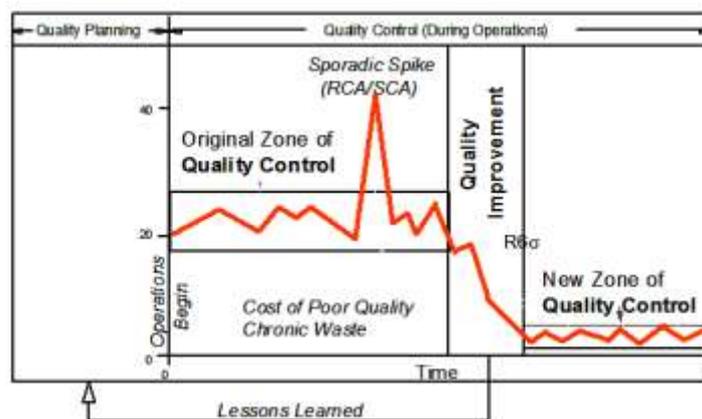


Figure 8: illustration de la théorie de Juran (16).

Un dernier qualicien va se rendre au Japon, il s'agit de Feigenbaum, qui va mettre en avant le principe du Total Quality Control (TQC) (13). Ce principe a pour but de maîtriser la qualité du produit durant tout son parcours, du développement au produit final en passant par la satisfaction du client. Feigenbaum, pense que les entreprises font une erreur en se basant sur les seuls contrôles statistiques pour contrôler la qualité. Ces contrôles statistiques ne sont pour lui en fait qu'un simple sous processus de la qualité totale. Pour lui, toutes matières entrantes, design de produit, processus... doivent être contrôlés du fait qu'ils ont une influence sur la qualité du produit.

Sa vision du contrôle de la qualité est également basée sur la gestion. Pour cela, il propose d'éduquer les employés à la qualité afin d'augmenter leur efficacité et de les encourager à participer à l'organisation du contrôle, de sensibiliser toute l'organisation à la qualité et de l'impliquer dans chaque initiative de qualité. Désormais, le contrôle du produit à chaque étape est fait par les employés. Feigenbaum est le premier à parler de maîtrise totale de la qualité. Ses différentes théories, à travers le Dr Ishikawa (fondateur de l'arbre décisionnel)

vont être formalisées et répandues dans l'industrie Japonaise durant une vingtaine d'années (années 50-60). Les produits japonais qui sont des produits de qualité vont commencer à inonder le marché occidental.

Les occidentaux eux n'avaient jusque-là pas adhéré aux différentes théories qu'ont appliqué les industries japonaises. Cette affluence de produits Japonais, va pousser les industriels occidentaux à mettre en place des démarches de type assurance qualité.

En occident, à cette époque, la qualité d'un produit est dictée seulement par son contrôle final. C'est à ce moment que se fait connaître Philip Crosby, qui va faire changer la perception et l'attitude qu'ont les directions vis à vis de la qualité. Pour lui, la qualité est une conformité à des exigences (un sérum physiologique qui satisfait à ses spécifications a le même niveau de qualité qu'un anticancéreux satisfaisant à ses propres exigences). Il développe également le concept de zéro défaut. Afin d'accompagner les entreprises dans la conquête, il met en œuvre deux outils (13):

- La mesure de la qualité par la mesure du coût de la non qualité, qu'il évalue à environ à 20% du chiffre d'affaire d'une entreprise (assez important pour impliquer la direction dans la démarche). Comme il le dit, *"la qualité c'est gratuit"* [Crosby, 1979].
- La grille de maturité du changement, qui a pour but de faire un bilan sur la situation des processus. Cette grille est une grille d'auto-évaluation qui définit cinq niveaux de prise de conscience:
 - L'incertitude: l'entreprise n'intègre pas les outils de la qualité comme outils de management.
 - Le réveil: la qualité est reconnue comme importante mais aucune action concrète n'est décidée.
 - La vision éclair: la direction fait face et bâtit un plan formel d'amélioration de la qualité,
 - La sagesse: la prévention fonctionne, les problèmes sont identifiés à la source, les actions correctives sont mises en place,
 - La certitude, la qualité devient un outil de management.

Un programme en 14 points (13) (tels que l'engagement de la direction, mesure de la qualité (par des indicateurs), actions correctives, planification du "zéro défaut",...) pour améliorer la qualité est proposé une fois que l'entreprise s'est positionnée sur la grille. Crosby mise d'avantage sur la transformation de la culture d'entreprise que sur la mise en œuvre d'outils d'analyse, sur la prévention que sur la détection des problèmes.

Ces différentes théories proposées au cours de l'histoire ont permis de passer d'un simple état d'inspection des produits au management de la qualité et à la qualité totale, qui aujourd'hui sont des éléments indispensables à une entreprise.

Pour aider dans l'application de ces théories, des outils spécifiques pour maintenir la qualité et l'améliorer ont été inventés (voir partie 4)

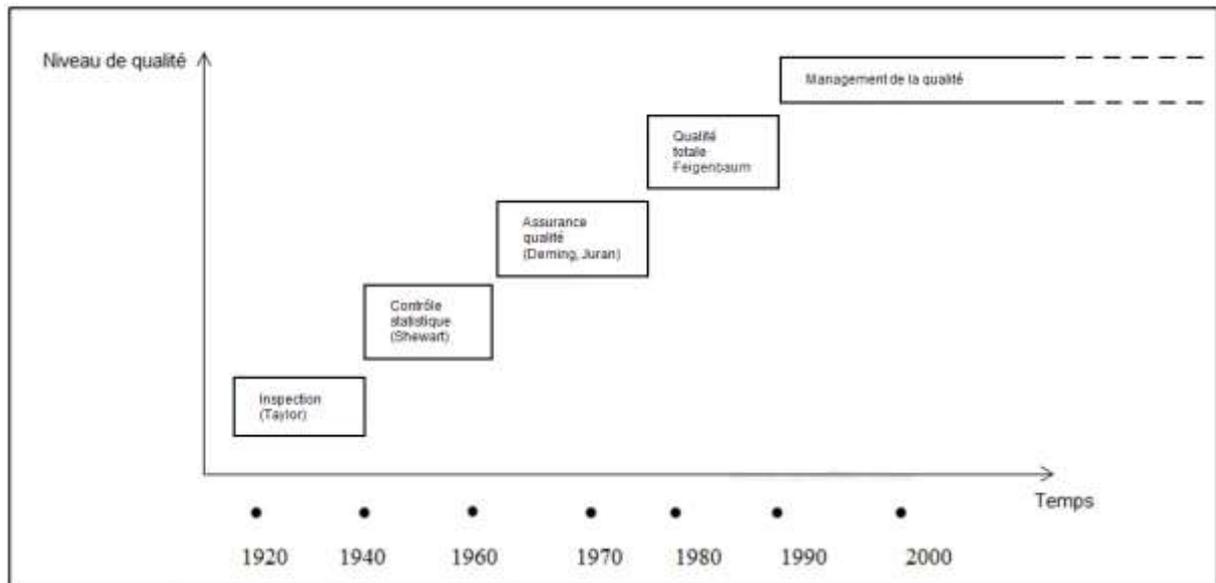


Figure 9: Evolution de la qualité au fil du temps.

La qualité et son management ont fait une avancée énorme dans l'industrie. Mais une telle avancée nécessite d'être encadrée *via* une réglementation et une harmonisation de toutes ces données, encore plus en industrie pharmaceutique du fait que son produit final a une influence directe sur la santé publique. Qu'en est-il de nos jours?

**PARTIE 2 : Contexte et Exigences
réglementaires et normatives
actuelles, applicables à l'industrie
pharmaceutique**

Afin d'éviter des problèmes de qualité et d'innocuité des médicaments pouvant engendrer des drames au niveau de la santé publique, les industries pharmaceutiques se doivent de répondre à une réglementation particulièrement drastique. Des normes internationales ont été établies dans le but d'harmoniser, de standardiser les pratiques à travers le monde.

L'avancée au 19^{ème} siècle dans les domaines scientifiques telles que la pharmacologie, la physiologie et la chimie, ont permis d'avoir des connaissances solides sur la recherche et le développement des médicaments et leur utilisation. C'est avec ces avancées que la réglementation moderne des médicaments a vu le jour.

1 Les instances réglementaires et leurs activités

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

La réglementation sur le contrôle des médicaments et les activités dédiées aux agences réglementaires, ont connu une avancée au fil du temps malheureusement suite à des événements dramatiques en relation avec des médicaments, tels que les empoisonnements au di-éthylène glycol aux Etats Unis, ou encore plus connu, la catastrophe du Thalidomide. Auparavant, quelques lois, essentiellement fiscales, ont poussé les industriels à faire connaître la formule des médicaments qu'ils commercialisaient, mais il n'existait aucun contrôle obligatoire du produit préalablement à sa mise sur le marché.

Drame du di-éthylène glycol

Aux Etats-Unis, depuis 1906 la Food and Drugs Act est en vigueur, qui est une loi interdisant le commerce entre États de nourriture relâchée et mal étiquetée et des médicaments. Une vingtaine d'années plus tard, il est certain que les modalités de cette loi ne sont plus d'actualité, mais ce qui doit la remplacer engendre beaucoup de désaccord au sein des politiques Américains, ce qui amène en 1937, le parlement à bloquer cette nouvelle loi, bien que la plupart des arguments ont été résolus. Malheureusement, c'est en 1937 que plus de

100 personnes vont mourir après avoir utilisé un médicament (un élixir de Sulfanilamide) contenant du di-éthylène glycol.

C'est suite à cet incident, en 1938, que la Federal Food, Drug and Cosmetic Act, qui est le début du fondement de la FDA est adoptée et exige que la sécurité du produit doivent être prouvée pour que celui-ci puisse être commercialisé, à l'époque, le statut n'exigeait pas de preuve d'efficacité(17).

Drame du Thalidomide

Une autre catastrophe, qui a eu une influence au niveau mondial sur l'avancée de la réglementation, est celle du Thalidomide. Ce médicament était utilisé comme sédatif et anti-nauséux, notamment chez les femmes enceintes, mais il s'est avéré qu'il y avait des effets tératogènes. Ces effets secondaires ont eu pour conséquences la malformation de 10000 à 20000 bébés à travers le monde durant les années 1960 (18).

Ce drame a eu pour conséquences:

- Au Royaume-Uni: refonte total du système réglementaire
 - 1963: Création d'un Comité de la Sécurité des Médicaments
 - 1964: Création d'un système de rapport d'effets indésirables (Yellow card scheme)
- Aux Etats-Unis, la FDA a de nouvelles exigences:
 - approuver toutes les nouvelles applications d'un médicament
 - approuver l'efficacité et la sureté de tous nouveaux médicaments
 - exiger la conformité d'un établissement avec les BPF pour que celui-ci soit reconnu comme établissement pharmaceutique, et autorisé à fabriquer des médicaments.
- En Europe:
 - Mise en place de la directive 65/65/CEE - concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. Naissance de l'AMM: *"Aucune spécialité pharmaceutique ne peut être mise sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation n'ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de cet État membre."*(20) [conseil Européen, 1965]

La France, elle, n'a pas été touchée par le scandale du Thalidomide, mais possède également une politique de régulation du médicament (21):

- 1945 - Ordonnance du 5 mai portant institution d'un Ordre national des pharmaciens (JO du 6 mai).
- 1965 - Adoption de la directive 65/65/CE
- 1993 - création de l'Agence du médicament chargée de l'expertise scientifique préalable à l'autorisation de mise sur le marché.
- 1998 - Remplacement de l'Agence du médicament par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
 - responsabilité de la sécurité sanitaire dans le domaine des médicaments et, plus largement, des produits de santé. (évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits de santé)
- 2012 - Création de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui a des responsabilités et des missions nouvelles (renforcer la lutte contre les conflits d'intérêts), de pouvoirs et de moyens renforcés pour remplacer l'AFSSAPS suite au scandale du médiateur.

Aujourd'hui, les principales missions des instances sont (chacune de ces règles répondent à des lois) (19):

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

L'intérêt que ces instances donnent à l'implémentation, au respect et à la surveillance de la réglementation (aussi contraignante soit-elle) au sein des laboratoires pharmaceutiques est

d'autant plus important du fait que de nos jours il existe encore des catastrophes, scandales ou drames liés au médicament et à leur conception, fabrication.

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

2 Bonnes Pratiques de Fabrication

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" (23).

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 (23):

- 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, radiopharmaceutiques, des gaz médicaux...)

Les BPF établissent les exigences nécessaires au niveau du système de qualité pharmaceutique, du personnel, des locaux et du matériel, de la documentation, de la

production, du contrôle de la qualité, des activités externalisées, des réclamations et des rappels, et des auto-inspections, qui permettent de maîtriser le processus de fabrication, son organisation, son contrôle et son environnement.

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

Les BPF peuvent être résumées en 10 principes (24):

- **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 procédures et 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 on Harmonization.

3 International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use

Les documents ICH, sont des lignes directrices divisées en plusieurs thèmes, qui sont spécialement dédiées à l'industrie pharmaceutique (25).

Le point de départ de l'International Conference on Harmonisation, est le drame du Thalidomide dans les Années 1960. C'est à ce moment qu'il y a eu une arrivée massive de nouvelles lois, de nouvelles réglementations, de nouvelles procédures propres à chaque pays pour renforcer la sûreté, la qualité et l'efficacité des médicaments. Au même moment, l'industrialisation et la commercialisation des médicaments se faisaient de manière mondiale. L'industrie a donc décidé qu'il était nécessaire d'harmoniser les pratiques, les réglementations du fait des trop grandes divergences existant entre les pays.

L'ICH a réellement vu le jour en 1990. C'est grâce à l'Union Européenne, qui dès 1980 a décidé d'établir un marché unique pour l'Europe. Lors de cette conférence internationale en 1990, les discussions se font entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon, et ont pour but de délimiter les termes et les thèmes qu'il faut harmoniser. Il en est ressorti 3 thèmes, qui sont l'efficacité, la sûreté et la qualité du médicament, qui sont les 3 principaux critères d'une autorisation de mise sur le marché. Par la suite, des lignes directrices multidisciplinaires ont vu le jour.

Aujourd'hui, les lignes directrices de l'ICH sont toujours organisées en 4 grands thèmes:

- 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 10: le triangle CTD (26)

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

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

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

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

4 International Organization for Standardization

Contrairement aux lignes directrices de l'ICH, celles de l'ISO ne sont pas spécialement dédiées à l'industrie pharmaceutique. Toutes les entreprises sont susceptibles d'obtenir une certification pour une norme ISO (27).

L'ISO (International Standardization Organization ou Organisation Internationale pour la Normalisation), qui a vu le jour en 1946, est une organisation non gouvernementale éditrice de normes internationales (plus de 19.500). Constituée en réseau d'instituts nationaux de

normalisation de 162 pays, selon le principe d'un membre par pays, son secrétariat central est situé à Genève en Suisse et assure la coordination d'ensemble.

Les lignes directrices des normes ISO (qui couvrent la quasi-totalité des aspects techniques et économiques), sont des modèles établis par un consensus international d'experts dans le domaine. Cette expertise internationale, permet d'avoir tous les acquis de l'expérience et des bonnes pratiques établies au niveau mondial.

Les entreprises, n'ont plus qu'à suivre ces modèles pour une mise en place et une gestion efficace du domaine couvert par la norme.

Toute entreprise souhaitant mettre en place une norme ISO, se doit de faire évaluer la conformité le service ou système mis en place par un organisme certificateur (comme l'AFNOR en France), pour vérifier que ce service ou système est bien conforme aux exigences spécifiques décrites dans les normes. La conformité permet d'obtenir une certification ISO.

Les avantages de ces normes ISO sont:

- Pour l'entreprise: un gage de qualité et un atout concurrentiel
- Pour les clients et partenaires: un gage de confiance
- Pour les agences réglementaires: s'assurer que les dispositions en matière de santé, de sécurité et d'environnement sont respectées.

Dans l'industrie pharmaceutique, les certifications ISO que l'on rencontre le plus souvent sont:

- ISO14001 v2015: Systèmes de management environnemental - Exigences et lignes directrices pour son utilisation
- ISO 13485 v2016: Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires
- ISO 9001 v2015: Systèmes de management de la qualité - Exigences

L'ISO 9001, est la plus connue des normes provenant de l'ISO. L'évolution du nombre de certification ISO9001, nous montre clairement que l'application de cette norme est bénéfique pour qui la met en place.

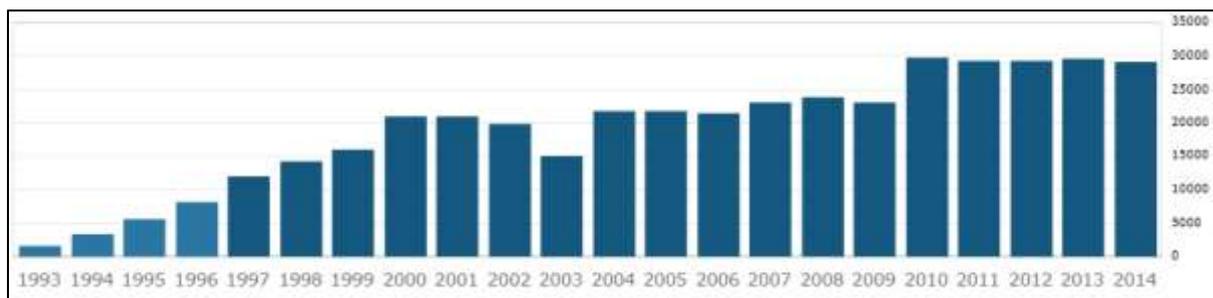


Figure 11: Evolution des certificats ISO 9001 en France (28).

Que ce soit dans l'ISO et l'ICH, il y a des lignes directrices pour la mise en place d'un système de management de la qualité. Outre le fait de la certification, qu'est-ce qui différencie ces normes.

L'ICH Q10 sont des lignes directrices qui sont basées sur les BPF et l'ISO 9001. Il est normal que l'ICH Q10 soit beaucoup plus précis que l'ISO 9001 (tableau 1) du fait qu'elle cible un seul domaine d'application qui est l'industrie pharmaceutique, contrairement à l'ISO 9001 qui est dédiée à tous types d'industrie. (28) (29)

	BPF	ISO 9001	ICH Q10
BPF	xx	xx	xx
Management	x	xx	xx
Amélioration continue		xx	xx
Gestion des risques qualité		x	xx
Gestion des connaissances		x	xx
Cycle de vie du produit		x	xx
Opportunités			xx

Tableau 1: Relation entre ICH Q10, ISO 9001 et les BPF (28) (29).

Avec un cadre réglementaire très contraignant, la mise en place de normes au sein d'une entreprise, vient simplifier les pratiques. La mise en place d'un SMQ est maintenant requise par la réglementation (BPF). Pour cela, les industriels se fondent sur les lignes directrices de l'ISO 9001, dans le but d'obtenir une certification (image de qualité), mais viennent renforcer ce SMQ avec l'aide de l'ICH Q10 pour les points non couverts par l'ISO. Mais comment procède-t-on pour la mise en place d'un SMQ ?

PARTIE 3 : Cas pratique « Mise en place d'un système de management de la qualité au sein de la société pharmaceutique de mon stage d'application (SPSA) en 2014 »

Dans le cadre de ma 6ème année de pharmacie option industrie, il est nécessaire d'effectuer un stage d'application au sein d'un laboratoire pharmaceutique. La société pharmaceutique où j'ai effectué ce stage, m'a donné pour mission de mettre en place 2 normes ISO, l'ISO 9001 v. 2008 et l'ISO 13485 v.2003. Au bout des 6 mois de stage, l'objectif étant de pouvoir être certifié ISO. Mes missions ont été d'étudier, d'analyser les normes pour pouvoir statuer sur les manquements au sein de la SPSA, d'effectuer un état des lieux, et de mettre en place toutes les obligations nécessaires à la certification.

La SPSA est une entreprise pharmaceutique, qui stocke, produit, conditionne et distribue des spécialités pharmaceutiques et sous-traite (packaging) pour d'autres sociétés pharmaceutiques. En 2014, en plus de la production de spécialités pharmaceutiques, la SPSA a comme projet la fabrication de dispositifs médicaux (DM).

Afin de maîtriser la qualité de ses produits, le site de la SPSA réalise entièrement les opérations concernant :

- Le stockage.
- La production (Fabrication, conditionnement primaire et secondaire).
- Le contrôle qualité (des matières premières, produit semi-ouvré, produit fini).
- La validation et la certification des lots.

Un département d'assurance qualité indépendant au sein de la SPSA assure lui le suivi de la qualité.

La SPSA a aussi une activité de dépositaire : elle distribue pour le compte d'entreprises de santé qui lui confie leurs produits par contrat de gré à gré. Cette activité permet d'approvisionner chaque jour et sur l'ensemble du territoire, les établissements de santé, publics et privés, les agences de répartition et les pharmacies d'officine. La SPSA prend en charge les médicaments dès leur sortie de production et assure leur acheminement dans les meilleures conditions et en toute traçabilité auprès des points de répartition et de dispensation. La SPSA gère donc un stock (dont elle n'est pas propriétaire) de médicaments qui permet de faire face à toute demande et représente une réelle sécurité pour la Santé Publique. Par son activité de dépositaire, la SPSA assure donc :

- La réception des produits de santé (Médicaments, DM)
- la gestion des stocks
- la distribution
- la maîtrise du transport
- la capacité de stockage

- la rapidité de livraison
- le respect de la chaîne du froid
- le service d'astreinte
- la traçabilité intégrale

1 Les normes ISO 9001 et ISO 13485

1.1 *Les obligations des normes*

Lors de la mise en place de la norme ISO 9001 en 2014, la version en vigueur, est la norme ISO 9001 version 2008. Actuellement, une nouvelle version est en vigueur, il s'agit de la norme ISO 9001 version 2015 qui a été publiée en septembre 2015.

Le premier travail à effectuer, est celui de l'étude des normes afin de savoir les obligations demandées, les procédures obligatoires...

Dans ces deux normes, certains points ne sont plus des lignes directrices mais des obligations (30) (31).

Les obligations de la norme ISO 9001 (un état de lieux sera réalisé pour voir les manquements aux obligations au sein de la SPSA et y remédier) :

- L'expression documentée de la politique qualité
- Le manuel qualité
- 6 procédures obligatoires :
 - Maitrise de documents
 - Maitrise des enregistrements
 - Audit interne
 - Maitrise du produit non-conforme
 - Action corrective
 - Action préventive

- 21 enregistrements :
 - Revues de direction
 - Education, formation, compétence et expérience

- Preuve que les processus de réalisation et le produit résultant satisfont aux exigences
- Résultats de la revue des exigences relatives au produit et actions qui en résultent
- Éléments d'entrée de la conception et du développement concernant les exigences relatives au produit
- Résultats des revues de la conception et du développement et actions nécessaires
- Résultats de la vérification de la conception et du développement et actions nécessaires s'il y a lieu
- Résultats de la validation de la conception et du développement et mesures nécessaires s'il y a lieu
- Résultats de la maîtrise des modifications de la conception et du développement et toutes actions nécessaires s'il y a lieu
- Résultats des évaluations du fournisseur et actions nécessaires s'il y a lieu résultant de ces évaluations
- Validation des processus lorsque les éléments de sortie de la production ne peuvent être vérifiés par une surveillance ou une mesure effectuée a posteriori
- Identification unique du produit lorsque la traçabilité est une exigence
- Rapports relatifs à la propriété du client perdue, endommagée ou jugée impropre à l'utilisation
- Validité des résultats de mesure antérieurs lorsque les équipements de mesure ne sont pas jugés conformes aux exigences
- Résultats de l'étalonnage et vérification de l'équipement de mesure
- Résultats des audits internes et activités de suivi
- preuve de la conformité du produit aux critères d'acceptation avec indication de la (des) personne(s) ayant autorisé la libération du produit
- Nature des non conformités et toutes actions ultérieures entreprises, y compris les dérogations obtenues
- Résultats des actions correctives
- Résultats des actions préventives

Les obligations de la norme ISO 13485 (en plus de celles de l'ISO 9001) :

- 19 procédures obligatoires supplémentaires :
 - Procédures de maintenance avec périodicité

- Santé, propreté et habillement du personnel
 - Surveillance et maîtrise des conditions d'environnement de travail
 - Formation aux conditions d'environnement de travail
 - Maîtrise du produit contaminé ou potentiellement contaminé
 - Management des risques
 - Achats
 - Propreté du produit (produit nettoyé avant stérilisation)
 - Validation de l'application du logiciel
 - Validation des procédés de stérilisation
 - Identification
 - Dispositifs retournés (Distingué du produit NC)
 - Traçabilité
 - Préservation de la conformité du produit (manutention, stockage, livraison)
 - Maîtrise des dates limites d'utilisation et conditions de stockage particulières
 - Maîtrise des dispositifs de mesure et surveillance
- 10 enregistrements supplémentaires :
 - Enregistrement des actions de maintenance : Exigences relatives aux activités de maintenance, leur périodicité, lorsque ces activités, ou leur absence, peuvent avoir une incidence sur la qualité du produit
 - Enregistrements liés à l'analyse des risques
 - Enregistrement pour chaque lot : quantité fabriquée et approuvée pour la distribution (vérification et autorisation)
 - Enregistrement de la validation des procédés de stérilisation
 - Enregistrement des paramètres de contrôle pour le processus de stérilisation utilisé pour chaque lot de stérilisation
 - Enregistrement de la distribution des DM + destinataire pour les DM implantables et DM implantables actifs
 - Résultats d'étalonnage et de vérification (dispositif de surveillance et mesure)
 - Enregistrement des conditions de stockage particulières (EX Traçabilité des périmés)
 - Informations relatives aux achats
 - Vérification du produit acheté

Du fait qu'il est possible d'exclure des chapitres des normes, tous ces documents ne seront pas forcément à mettre en œuvre. Il faut mentionner et justifier les exclusions dans le manuel qualité. Au sein de la SPSA, les parties traitant la conception et le développement

(chapitre 7 des normes) ne sont pas à appliquer, car la SPSA ne possède pas de département développement et n'effectue pas de travail de conception ou de développement.

1.2 ***L'apport de la certification pour l'entreprise***

Les entreprises qui se lancent dans une démarche de certification aux normes de management de la qualité le font dans l'optique d'acquérir certains avantages comme :

- **Posséder une organisation efficace qui correspond aux objectifs de la société.**

La norme incite à déterminer les séquences et interactions entre les processus :

- Le système documentaire décrit les principales activités nécessaires au fonctionnement de la structure.
- Les responsabilités sont définies.
- Les objectifs en termes de la qualité sont déterminés et leur atteinte mesurée.
- Les ressources nécessaires au fonctionnement efficace du système sont déterminées et mises à disposition.
- L'organisme est constamment en conformité avec les réglementations en vigueur et améliore ses processus de façon à être au plus proche des spécifications réglementaires et pouvoir s'adapter à leurs évolutions.

- **Réduire les coûts de non qualité**

La mise en place d'objectifs et d'indicateurs va permettre de mesurer l'activité des services et d'en cibler les défauts entraînant des actions permettant de réduire les coûts de non qualité.

- **Donner confiance à ses clients**

Les clients savent à travers cette certification que l'organisme prend en compte leurs besoins exprimés : le produit correspond aux spécifications décrites dans le contrat mais également aux réglementations, et prend en compte également les besoins non exprimés : délai de livraison, service après-vente, communication, qualité des services associés.

- **Posséder un avantage concurrentiel**

- amélioration de la performance économique par la diminution des coûts non productifs, et amélioration de l'utilisation des ressources de l'entreprise (rappel produits, retour clients, intervention supplémentaire)

- ouverture de nouveaux marchés (certains clients ne veulent pas travailler avec une entreprise non certifiée)
- certains clients paient un surcoût pour travailler avec une entreprise certifiée.
- Respect et évolution des objectifs de l'entreprise

1.3 **Référentiels normatifs complémentaires**

En complément des normes ISO 9001 et ISO 13485, nous avons utilisé des normes ICH (International Conference on Harmonization). Les normes ICH utilisées sont les normes ICH Q10 : système qualité pharmaceutique et ICH Q9 : quality risk management. Ces deux normes doivent être appliquées du fait qu'elles ont été intégrées aux BPF fin 2013.

L'ICH Q10 développe des points qui sont partiellement détaillés dans l'ISO 9001. Ces points sont les suivants :

- Gestion du risque qualité
- Gestion des connaissances
- Cycle de vie
- Opportunités

L'ICH Q9 fournit une approche systématique pour l'évaluation de la gestion du risque qualité. Il apporte des outils et des principes qui lorsqu'ils sont appliqués permettent d'accroître la confiance réciproque entre l'industrie et les autorités.

2 **Application des normes dans la SPSA**

2.1 **Etude et Analyse de l'existant**

2.1.1 *Etude et comparaison des normes*

L'harmonisation des réglementations et des règles de mise sur le marché des DM permet leur libre circulation au niveau de l'UE.

Cette recherche de sécurité et d'harmonisation a pour conséquence plusieurs différences entre l'ISO 9001 et l'ISO 13485.

Les différences entre les deux normes :

- Renforcement dans l'ISO 13485 de la partie assurance qualité, de la traçabilité et de la documentation : garantir l'utilisation des dispositifs médicaux
- La matériovigilance qui n'est pas abordée dans l'ISO 9001
- Préconisation de l'analyse de risque dans l'ISO 13485
- L'ISO 13485 ne recommande pas l'amélioration continue des processus et l'orientation client qui sont deux piliers de l'ISO 9001.

Comme vu au chapitre 1.1, la documentation qualité est beaucoup plus importante dans l'ISO 13485 que dans l'ISO 9001 (19 procédures et 10 enregistrements supplémentaires). Ces normes sont en quelque sorte l'illustration d'un des principes fondateurs de l'Assurance qualité : « Ecrire ce qui doit être fait, faire ce que l'on écrit, écrire ce que l'on a fait ».

2.1.2 Etat des lieux

Pour faire l'état des lieux du système de management de la qualité au sein de la SPSA, une grille d'évaluation a été construite (une pour chaque norme).

Cette grille d'évaluation reprend les exigences mentionnées dans les chapitres 4 (Système de management de la qualité), 5 (responsabilité de la direction), 6 (management des ressources), 7 (réalisation du produit) et 8 (mesures, analyse et amélioration) et leurs exigences de la norme ISO 9001 v.2008 et de la norme ISO 13485 v.2003.

Les exigences demandées par les différents chapitres ont été intégrées à la grille afin de mettre une note / cotation à chaque exigence. Lors de l'évaluation, 5 réponses sont possibles, auxquelles on attribue une cotation en pourcentage allant de 0% à 100%. Les réponses possibles sont les suivantes :

- Non conforme : cotation 0%
- A améliorer : cotation 33%
- Acceptable : cotation 66%
- Conforme : cotation 100%
- NA (Exclus) pas de cotation

Le calcul d'une moyenne pour chaque sous chapitre et chapitre est faite à l'aide d'Excel. Lorsque tous les chapitres sont renseignés, une moyenne générale est faite.

Chaque chapitre et sous chapitre possède un coefficient de pondération ce qui permet de mettre en avant l'importance de ce chapitre ou sous chapitre au sein du référentiel. Plus le

coefficient est grand, plus la partie est importante. Il est libre à chacun d'attribuer le coefficient qu'il souhaite pour chaque partie.

Les différentes moyennes obtenues, seront représentées sous forme de graphique. Un graphique par chapitre et un graphique général.

Ces résultats vont permettre de visualiser l'état d'accomplissement des différentes parties de la norme.

Prenons l'exemple du chapitre 4 (Système de management de la qualité) de la norme ISO9001 v.2008 (figure 12) :

Moyenne générale

Coefficient de pondération du chapitre

Moyenne des résultats du chapitre

Moyenne des résultats du sous chapitre

Coefficient de pondération du sous chapitre

Cotation

GRILLE D'EVALUATION ISO 9001 VERSION 2008						
Etat des lieux						
CHAPITRES DE LA NORME CORRESPONDANTS	QUESTIONS	A remplir suivant le niveau de satisfaction aux exigences		Cotation	Coefficient de pondération du sous chapitre	Cotation pondérée
		Evaluation	Observations			
Chapitre 4: Système de Management de la Qualité						
20	4.2.1. Généralité	Un document exprime-t-il la politique qualité et ses objectifs?	Non-conforme	Aucun objectif n'est en place. La politique n'est pas documentée.	0	60,00
		Les 6 procédures exigées par la Norme sont-elles rédigées?	Conforme		100	
		Existe-t-il un manuel qualité	Non-conforme	Le manuel qualité n'existe pas.	0	
		Les documents nécessaires au fonctionnement des processus sont-ils Rédigés, appliqués et tenus à jour ?	Conforme		100	
		Les enregistrements nécessaires à la maîtrise efficace des processus sont-ils gérés ?	Conforme		100	
20	4.2.2. Manuel qualité	Le manuel qualité est-il à jour?	Non-conforme	Le manuel qualité n'existe pas.	0	0,00
		Les domaines d'application du SMQ sont-ils spécifiés et les exclusions sont-elles justifiées?	Non-conforme		0	
		Les procédures nécessaires au fonctionnement du SMQ sont-elles documentées et/ou référencées dans le MMQ	Non-conforme		0	
		Le MMQ décrit-il les processus de l'organisme et leurs interactions?	Non-conforme		0	
		Remettez-vous le Manuel Qualité à jour régulièrement?	Non-conforme		0	
30	4.2.3. Maîtrise de la documentation	Existe-t-il une procédure à jour pour la maîtrise et la gestion des documents?	Conforme		100	72,00
		Définit-elle le mode d'approbation des documents?	Conforme		100	
		Décrit-elle le mode de révision et de mise à jour des nouveaux documents?	Conforme		100	
		Explique-t-elle la façon dont les modifications et le statut en vigueur de vos documents sont identifiés?	Conforme		100	
		Explicite-t-elle une méthodologie rendant les versions pertinentes de vos documents disponibles sur les lieux d'utilisation?	Conforme		100	
		Décrit-elle un mode d'action rendant vos documents lisibles et identifiables sur les lieux d'utilisation?	Conforme		100	
		Précise-t-elle la méthode permettant de maîtriser la diffusion des documents d'origine externe?	Conforme		100	
		100,00				
30	4.2.4. Maîtrise des Enregistrements	Existe-t-il une procédure documentée assurant l'identification, la protection, la conservation et l'élimination des enregistrements?	Conforme		100	100,00
		Afin de fournir la preuve de la conformité aux exigences et du fonctionnement efficace du SMQ, des enregistrements sont-ils effectués et conservés comme décrit dans la procédure?	Conforme		100	

Figure 12 : Grille d'évaluation

2.1.3 Bilan de l'état des lieux

Une enquête réalisée au sein des différents services m'a permis de remplir la grille d'évaluation, afin d'en sortir des graphiques pour faire une analyse du système de management existant.

Une fois les grilles remplies, les données sont mises sous forme de graphiques. Ils vont permettre de faire un bilan et de voir quelle partie est à traiter en priorité.

- Pour la norme ISO 9001

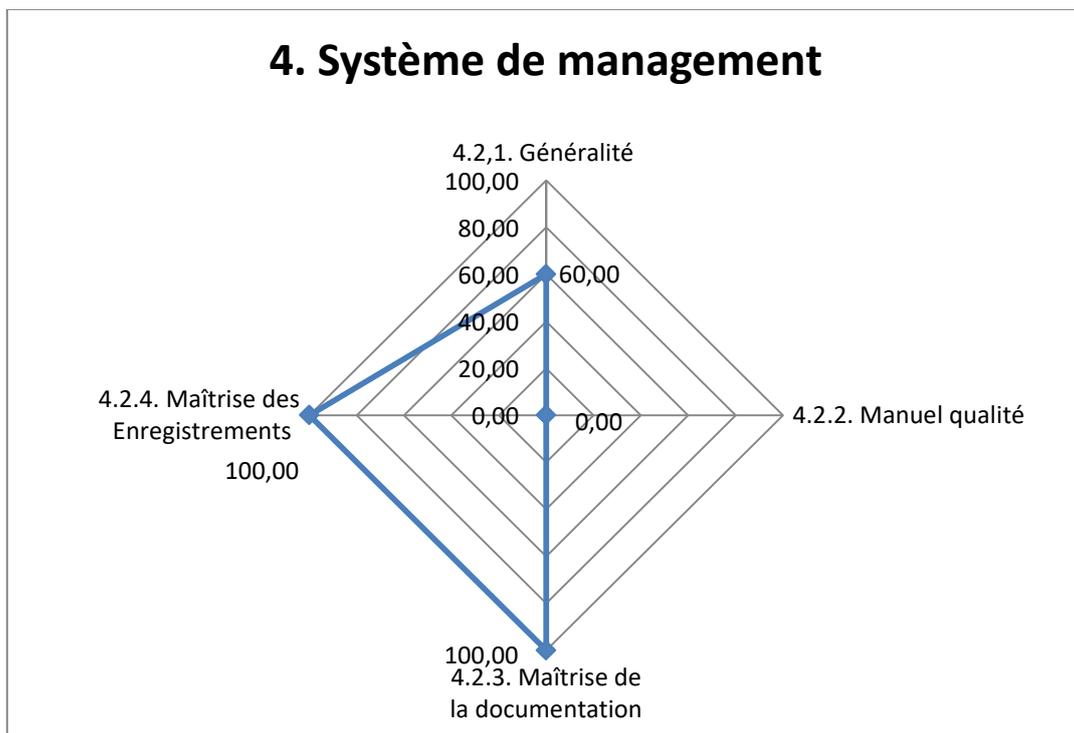


Figure 13: Résultat de l'état des lieux pour le chapitre 4 ISO 9001

Les points non maîtrisés sont : Au niveau des généralités, la politique et les objectifs qualité ne sont pas documentés et mis en place. Le manuel qualité n'existe pas.

5. responsabilité de la direction

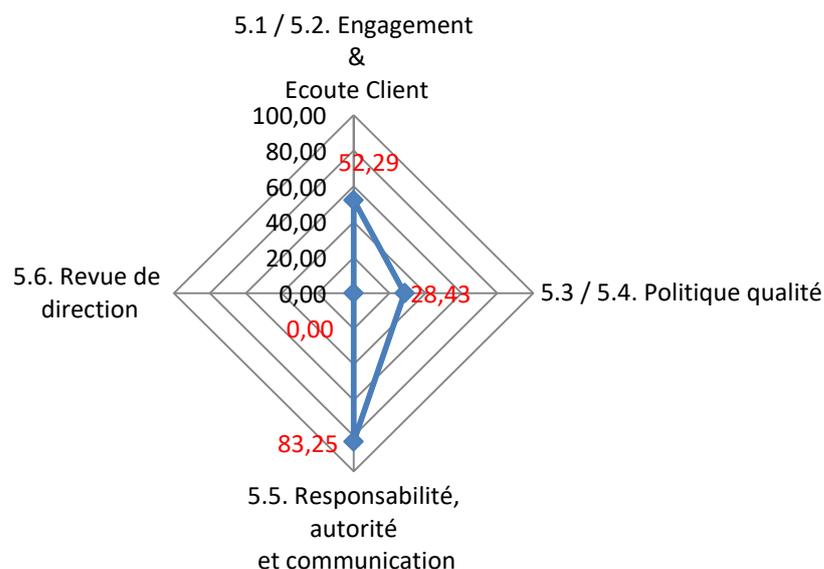


Figure 14: Résultat de l'état des lieux pour le chapitre 5 ISO 9001

Au niveau de cette partie, il manque les documents écrits montrant l'engagement de la direction, la politique et les objectifs qualité. Eléments qui peuvent être faits via la création et la mise en place de revues de direction et la rédaction d'un manuel qualité.

6. Management des ressources

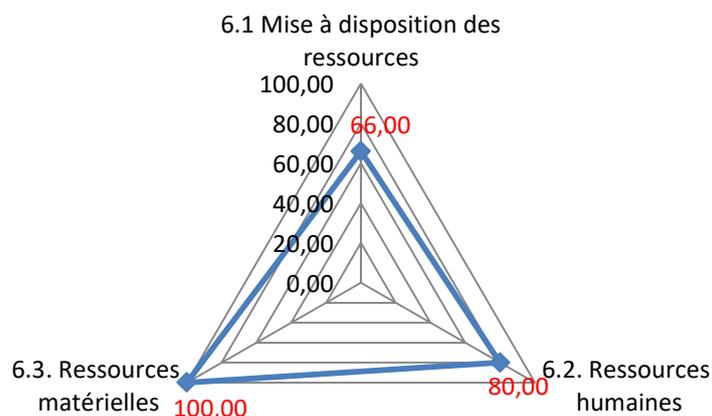


Figure 15: Résultat de l'état des lieux pour le chapitre 6 ISO 9001

Dans le chapitre 6, l'analyse a montré qu'il manque des ressources pour les qualifications d'équipement et la maintenance. Au niveau des ressources humaines, c'est l'absence d'objectifs réels pour le personnel qui fait défaut.

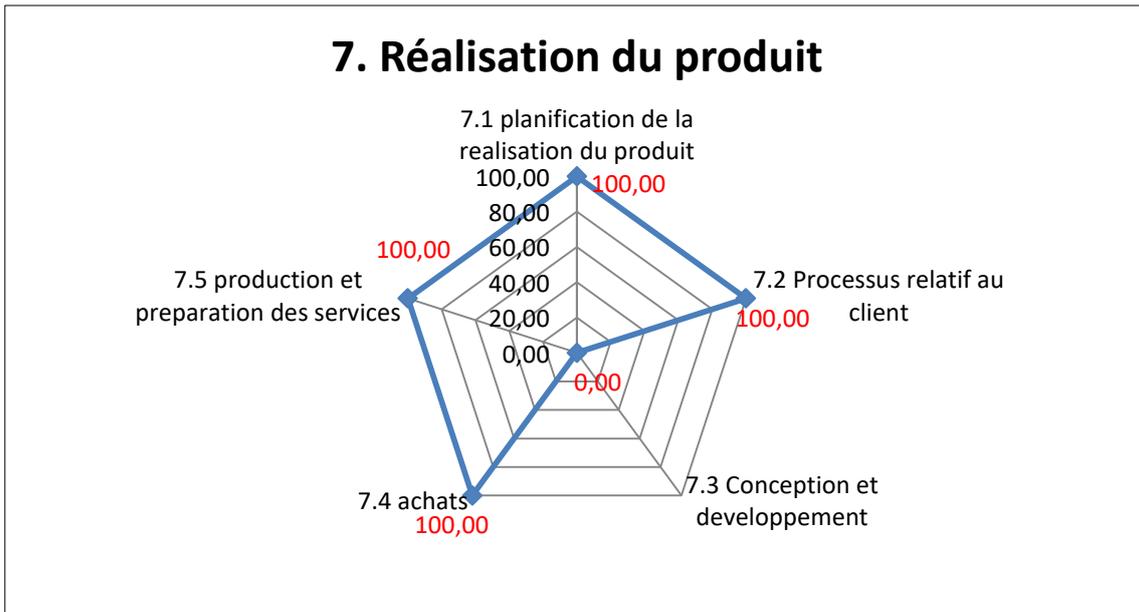


Figure 16: Résultat de l'état des lieux pour le chapitre 7 ISO 9001

Le chapitre 7, lui ne présente aucun défaut, toutes les exigences sont respectées. Le point 7.3 est à 0 car la SPSA n'est pas concernée par l'étape de conception et développement (Certains points de la norme peuvent être supprimés mais doivent être justifiés).

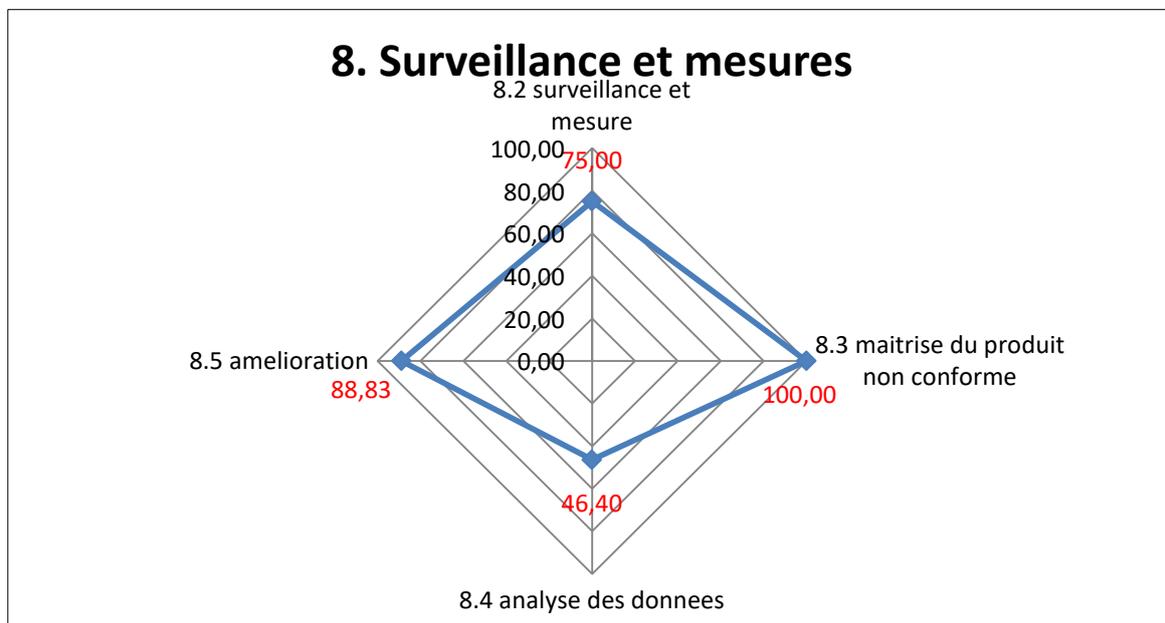


Figure 17: Résultat de l'état des lieux pour le chapitre 8 ISO 9001

Pour renforcer l'étape de surveillance et mesure, il faut mettre en place des indicateurs avec des objectifs. Mais aussi des revues de direction pour permettre leur analyse et engendrer des améliorations.

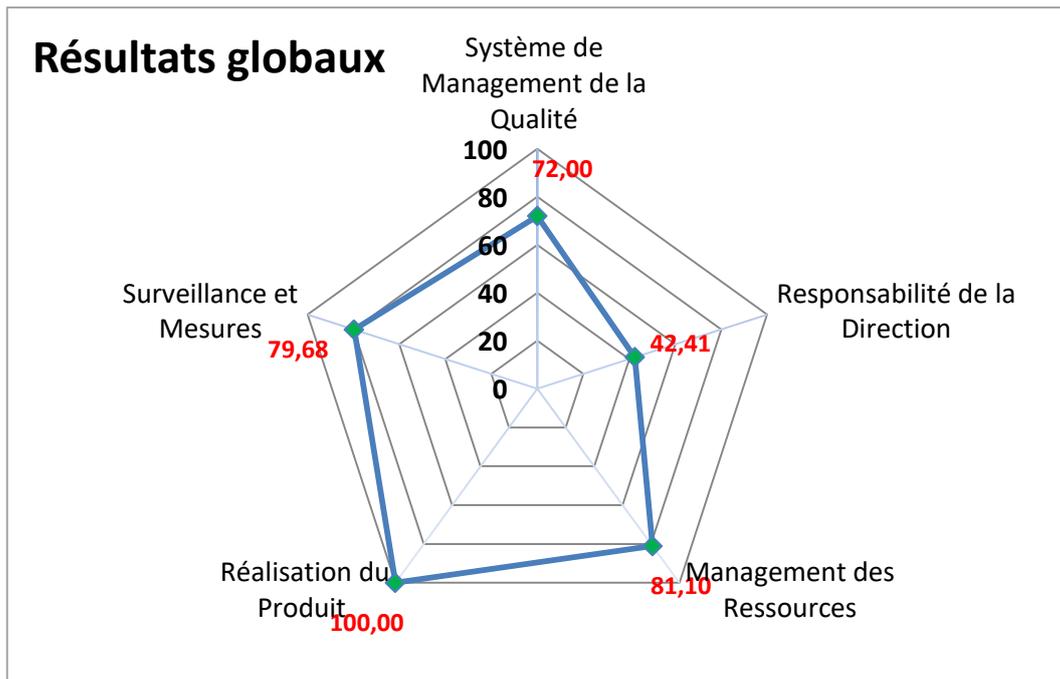


Figure 18: Résultat général de l'état des lieux

Ce graphique nous montre l'état global du système de management de la qualité au sein de la SPSA. La note globale du SMQ est 79,59%. Le travail à réaliser, consiste principalement à rédiger quelques procédures supplémentaires, à réaliser un manuel qualité, à mettre en place des indicateurs avec des objectifs et à responsabiliser la direction via l'expression documentée de sa politique, de ses objectifs, et la création de revue de direction.

- Pour l'ISO 13485 : (voir annexe 1) Les résultats sont sensiblement les mêmes du fait de la grande ressemblance des deux normes.

Suite à cet état des lieux, il est possible de mettre en place les différentes actions pour améliorer le système de management de l'entreprise dans le cadre l'obtention de la certification ISO 9001. A suivre la présentation de la réalisation de ces tâches qui vont permettre d'améliorer le système de management de la qualité de la SPSA.

2.2 *Mise en place des éléments manquants*

2.2.1 *Démarche de la mise en place*

On peut découper la démarche de certification ISO 9001 et ISO 13485 en 5 étapes :

- L'engagement de la direction : permet de fournir la preuve de son engagement au développement et à la mise en œuvre du SMQ ainsi que le maintien de son efficacité. Pour cela la direction doit communiquer sur l'importance de satisfaire les exigences (clients et réglementaires), la politique qualité, et doit établir des objectifs, mener des revues de direction et assurer la disponibilité des ressources.
- Effectuer une approche processus : il faut définir les processus de l'entreprise, les cartographier et identifier les responsables et les interactions.
- Créer des outils de surveillance et d'amélioration : Par la mise en place d'objectifs, d'indicateurs et d'outils de suivi.
- Mettre à jour le système documentaire par la mise à jour ou la création de documents.
- Vérifier le système mis en place à l'aide d'audits internes, de pré-certification et enfin de certification.

2.2.2 *Le manuel de management de la qualité*

Comme précisé au point 1.1, il y a des éléments obligatoires dans les normes. Un de ces points est la rédaction d'un manuel de management de la qualité (MMQ), qui est le document de base de la mise en place d'un SMQ. C'est une étape très importante dans la démarche de certification.

Ce document regroupe les informations sur la démarche de management de la qualité de l'entreprise. Il va servir à assurer la planification, le fonctionnement et la maîtrise efficaces des processus de l'entreprise. Mais pas seulement, car il permet de décrire la politique et d'y intégrer les objectifs qualité. Ce manuel est amené à vivre en permanence et à être révisé assez fréquemment tout comme la politique qualité de l'entreprise en constante amélioration continue, par définition.

L'ISO 9001 v.2008 dit que le manuel qualité doit comprendre :

- « *Le domaine d'application du système de management de la qualité, y compris le détail et la justification des exclusions.* »
- « *Les procédures documentées établies pour le système de management de la qualité ou la référence à celles-ci.* »
- « *Une description des interactions entre les processus du système de management de la qualité.* »

Le manuel qualité de la SPSA (référence: PG3014 version1) rédigé par mes soins, décrit le système et la politique qualité de l'entreprise dans le but de démontrer que l'entreprise fabrique des produits conformes aux exigences des clients et aux normes et réglementations en vigueur.

Il contient 8 chapitres importants :

- Introduction : Description de la finalité du MMQ
- Responsabilité de la direction : Montre l'engagement de la direction et met en avant la politique qualité
- Présentation de l'entreprise
- Le SMQ : décrit son fonctionnement, sa gestion et sa maîtrise.
- Processus de management du SMQ : identifie, décrit et cartographie les processus de la SPSA. Introduit des indicateurs et des objectifs.
- Management des ressources : décrit la gestion des ressources
- Réalisation du produit : décrit l'organisation, la gestion et la surveillance autour du produit
- Mesures, analyse et amélioration : décrit les moyens de mesure de la qualité, de la satisfaction et les améliorations.

Ce manuel permet donc d'avoir une vue globale sur le SMQ, d'introduire l'engagement de la direction et la politique qualité. Dans ce même manuel qualité, une attention particulière a été apportée aux processus, lesquels vont être identifiés, cartographiés (figures 19 et 20) et décrits (tableau 2). L'identification des processus est la première étape pour commencer à rédiger le manuel. Par la visite et l'analyse des services, j'ai pu identifier et comprendre les différentes tâches réalisées de la SPSA, le rôle des différents acteurs, les différents circuits du produit... et donc identifier les processus.

Dans la SPSA 5 processus sont identifiés :

- Processus de management
- Processus de réalisation
- Processus support
- Processus de maîtrise des externes
- Processus mesure - analyse – amélioration

Grâce à l'identification de ces processus, j'ai pu décrire le mode de fonctionnement de chacun d'eux et les possibles interactions entre eux. Et ceci afin de montrer / d'expliquer comment est managé chaque processus, ainsi que l'ensemble de l'entreprise.

Le manuel qualité sera diffusé en interne et en externe afin que toutes personnes travaillant chez ou avec la SPSA puissent comprendre, intégrer et s'investir dans le SMQ (La figure 19 représente la cartographie des processus dans la de la SPSA).

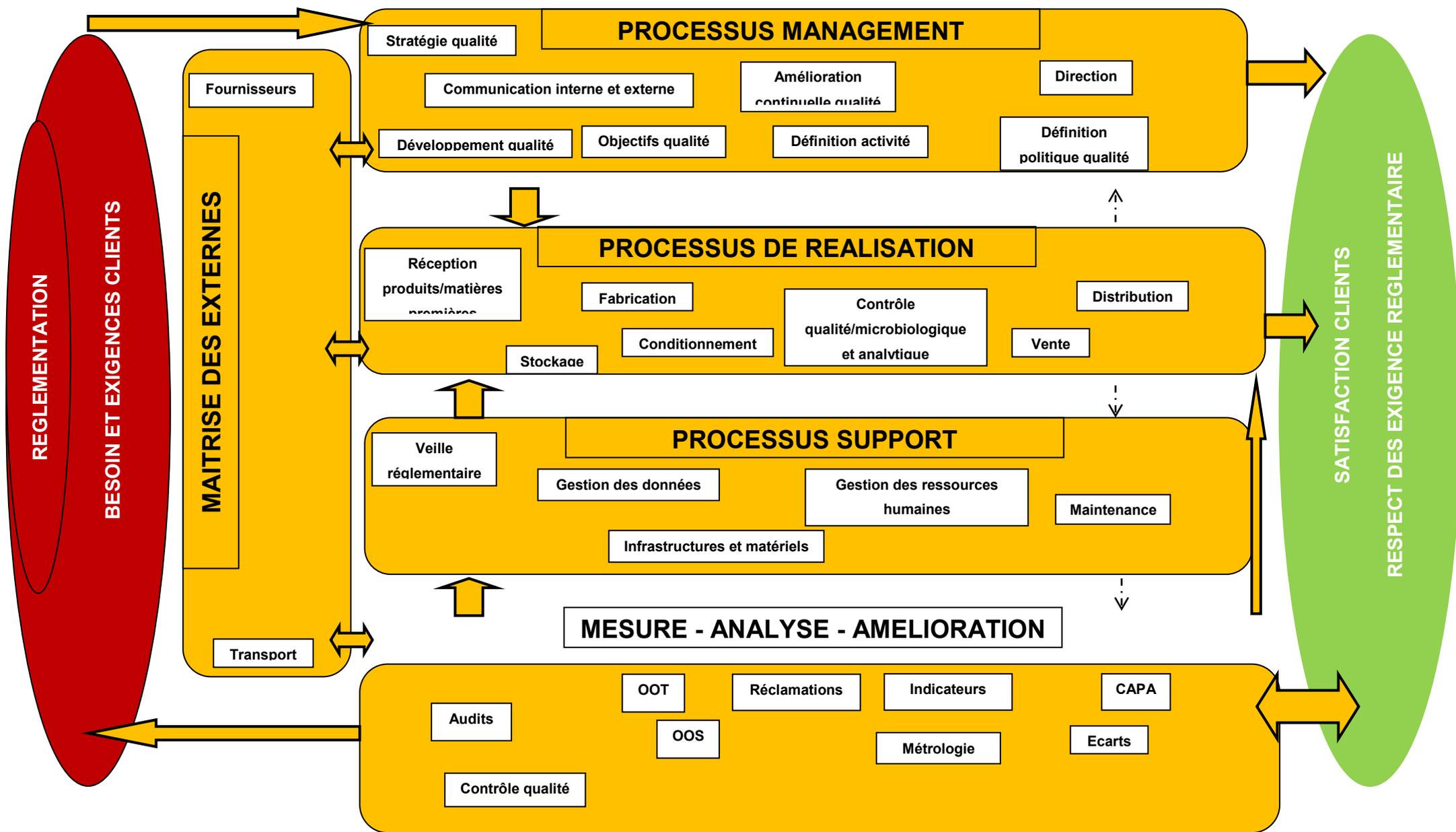


Figure 19 : Cartographie des processus de la SPSA

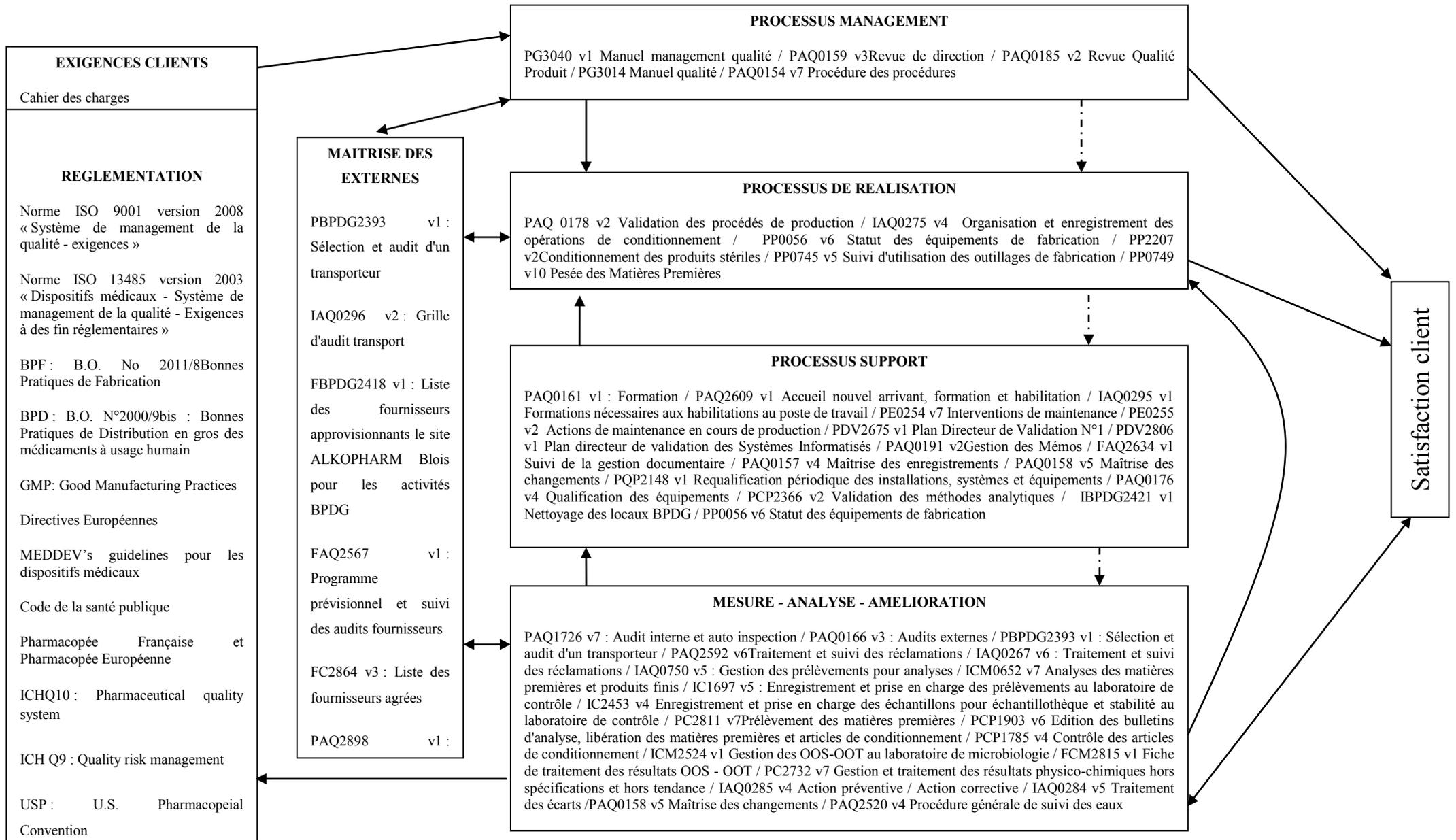


Figure 20 : Cartographie documentaire des processus de la SPSA

2.2.3 Les Indicateurs

Un indicateur est un outil d'évaluation et d'aide à la décision (pilotage, ajustements et rétro correction) grâce auquel il est possible de mesurer une situation ou une tendance, de façon relativement objective, à un instant donné, ou dans le temps et/ou l'espace.

Afin de pouvoir mesurer l'efficacité du système de management de la qualité et dans la démarche d'amélioration continue de la qualité, il nous faut mettre en place des indicateurs auxquels il faut attribuer des objectifs. Ces indicateurs seront analysés afin de voir si les objectifs sont remplis. Selon les résultats obtenus, des décisions seront prises pour mettre en place des actions visant à améliorer le SMQ.

Dans la SPSA, le pharmacien responsable (PR), le pharmacien responsable intérimaire (PRI) et moi avons décidé de mettre en place un à deux indicateurs par services.

Pour commencer, une réflexion est faite avec le PR et PRI, pour savoir quels indicateurs il serait judicieux de mettre en place. A partir de là, j'ai réalisé un état des lieux (avancement dans le traitement des CAPA, des réclamations, respect du planning de validation, respect du planning de maintenance...), une vérification des outils à disposition (outils pour renseigner les informations des indicateurs) (afin de voir s'il fallait en créer) pour voir si les indicateurs choisis étaient pertinents. Une fois cet état des lieux réalisé, il a fallu travailler en collaboration avec chaque chef de service pour étudier et mettre en place ces indicateurs. Lors de ces points avec les chefs de service, mon rôle était, premièrement de leur expliquer pourquoi mettre en œuvre des indicateurs, ensuite de leur présenter ces indicateurs et les objectifs fixés, et enfin de voir avec eux s'ils voulaient en mettre en place d'autres plus judicieux. A chaque chef de service a été expliquée la façon de présenter les résultats. Ils devront être élaborés sous forme de graphiques, pour avoir une visualisation simple et rapide des résultats, qui seront présentés lors des revues de direction. Ces graphiques seront affichés au niveau d'un point qualité afin que tout le personnel puisse les consulter.

Les différents indicateurs mis en place sont ceux indiqués ci-dessous dans le tableau 2.

Une fois les indicateurs fixés, il a fallu créer des outils pour les services production et maintenance afin qu'ils puissent renseigner les indicateurs. J'ai donc créé un tableau Excel pour chacun des services. Dans ces tableaux Excel, j'ai essayé de faciliter le plus possible la tâche en incorporant des formules afin qu'il n'y ait que très peu de données à entrer. Les données pour la création des graphiques (pour visualiser les résultats) étaient elles aussi rentrées.

Les autres services avaient déjà des outils.

Processus	Description	Pilotes	Indicateurs	Objectifs	Interactions
Management	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégie, Politique et Objectifs - Revue de direction - Communication et coordination de l'activité - Amélioration continue - Surveillance et analyse du SMQ - Communication interne 	GDB / NTL	- Mise en place du système qualité pharmaceutique et monitoring des activités		Validation de tous les processus. Définition de la politique qualité
Réalisation	<ul style="list-style-type: none"> - Relations prospects / clients - Négociation de contrat - Revue de contrat - Stockage / Distribution - Acheter - Planifier -Mettre à disposition les composants nécessaires à la Production - Contrôler composants et produits finis - Transformer - Mettre à disposition les produits finis au client 	MRA / JFF	- <u>Indicateur sur taux d'utilisation machine</u> : Taux de rendement synthétique (TRS)	Le faire se rapprocher de 100 %	Conditionne les ressources nécessaires à la réalisation.
Support	<ul style="list-style-type: none"> - Suivi des commandes - Communication / Ecoute Clients - Contrôle qualité de produits de santé - Maintenance des bases de données / - Gestion des flux - Gestion de stocks et Inventaires - Gestion de la documentation - Projets - Maintenance - Veille réglementaire - Définir, gérer et recruter les compétences 	EB NTL AC DD	<u>-Document applicables</u> : à jour <u>-Respect du planning d'inventaire tournant.</u> <u>- Respect de l'emplacement produit</u> <u>-Respect du planning de maintenance</u>	-98% des documents sont à jour dans les services. - Respect à 99% - Aucune erreur d'emplacement ou adressage - Respect à 99%	Mise en place des ressources nécessaire aux processus

2.2.4 Les procédures

En ce qui concerne les procédures exigées par les normes, il ne manque que celle concernant le management des risques (PAQ2925 v001). La rédaction de cette procédure, est basée et faite à l'aide de L'ICH Q9 qui est un référentiel pour le management des risques qualité. Elle a pour but d'expliquer le risque en milieu pharmaceutique, de montrer comment réaliser une analyse de risque et de présenter quelques outils utilisés pour manager le risque.

Les autres procédures existaient déjà et étaient à jour. Deux autres procédures, qui ne sont pas des obligations documentées des normes, ont été rédigées. Il s'agit de la procédure de veille réglementaire (PAQ3137 v001) qui décrit la démarche à suivre pour être à jour en ce qui concerne la réglementation et de la procédure d'archivage (PAQ2672 v001) qui, décrit la démarche et les moyens de la SPSA. L'archivage entrant dans la démarche de traçabilité.

Concernant la procédure de veille réglementaire, j'ai collecté les différents moyens et sources possibles pour avoir accès aux nouveautés réglementaires. Une fois ces éléments repérés, j'ai élaboré une flowchart pour la personne en charge de cette veille.

Pour la procédure d'archivage, j'ai travaillé en collaboration avec la personne en charge de la documentation pour qu'elle m'explique la démarche dans la SPSA. A partir de là, j'ai détaillé cette démarche, et j'y ai intégré des durées d'archivage, à l'aide d'informations diverses concernant l'archivage en milieu pharmaceutique.

2.2.5 La revue de direction

Suite au bilan de l'état des lieux, il en est sorti, que la mise en place de revues de direction est nécessaire. Pour cela, j'ai rédigé une procédure (PAQ0159 v004) destinée à l'ensemble des services, pour expliquer le but, le fonctionnement et le déroulement de ces revues. Il a été décidé de réaliser une revue de direction une à deux fois par an. Il faudra également créer une trame pour les comptes rendus des revues de direction car leur enregistrement est une des obligations des normes.

2.2.6 Bilan après mise en place des éléments

Pour faire le bilan des actions mises en place, on remplit une seconde fois la grille d'évaluation. Les résultats obtenus sont présentés sous forme de graphique.

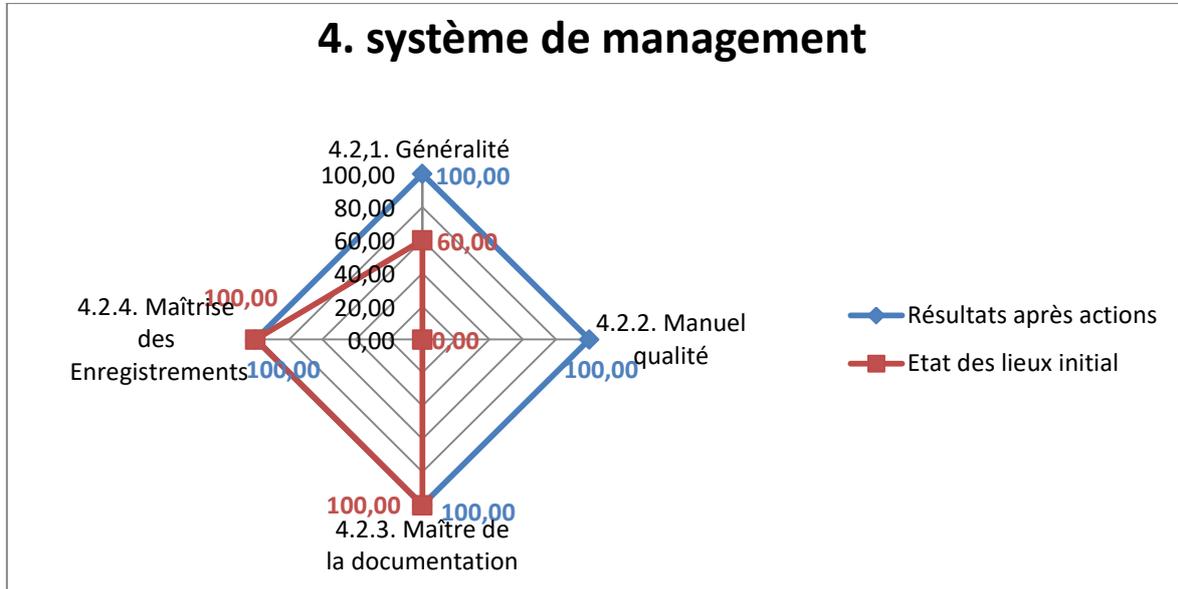


Figure 21: Résultat suite à la mise en place des actions demandées - chapitre 4 ISO 9001

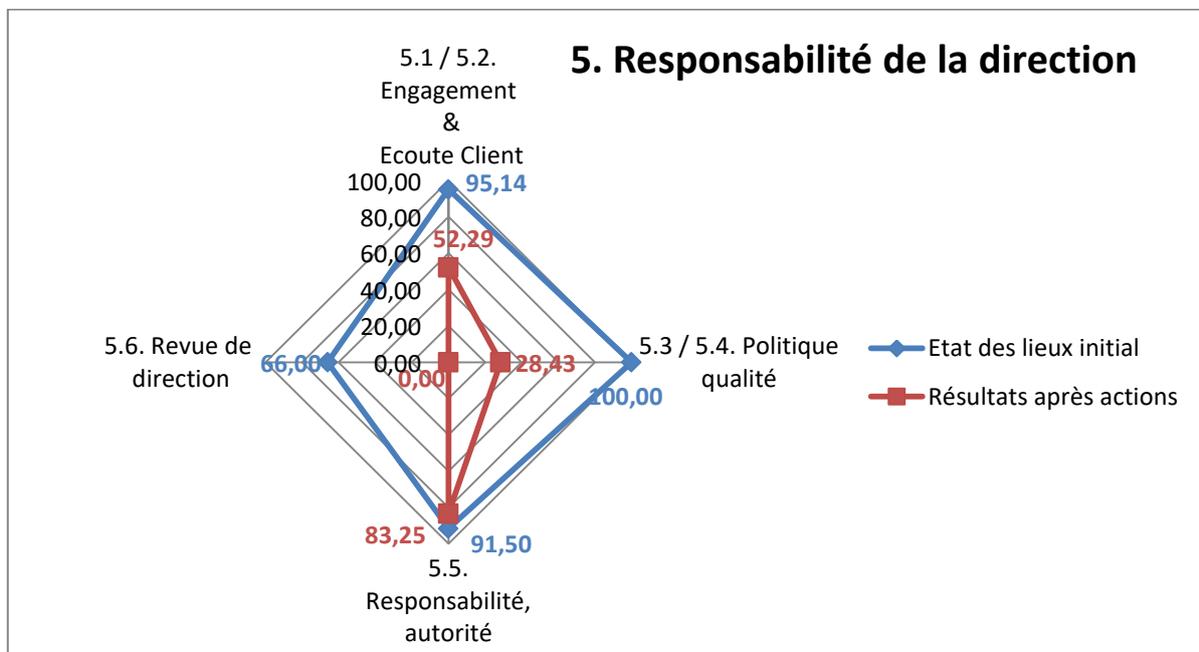


Figure 22: Résultat suite à la mise en place des actions demandées - chapitre 5 ISO 9001

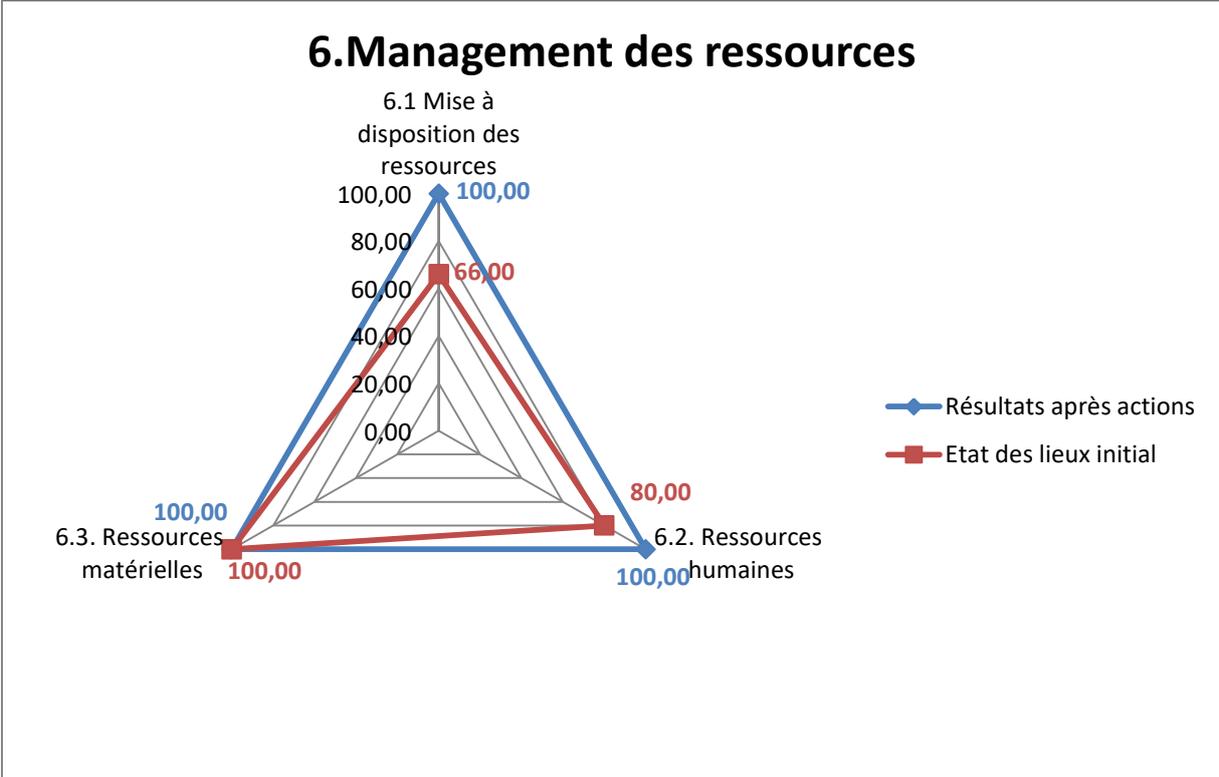


Figure 23: Résultat suite à la mise en place des actions demandées - chapitre 6 ISO 9001

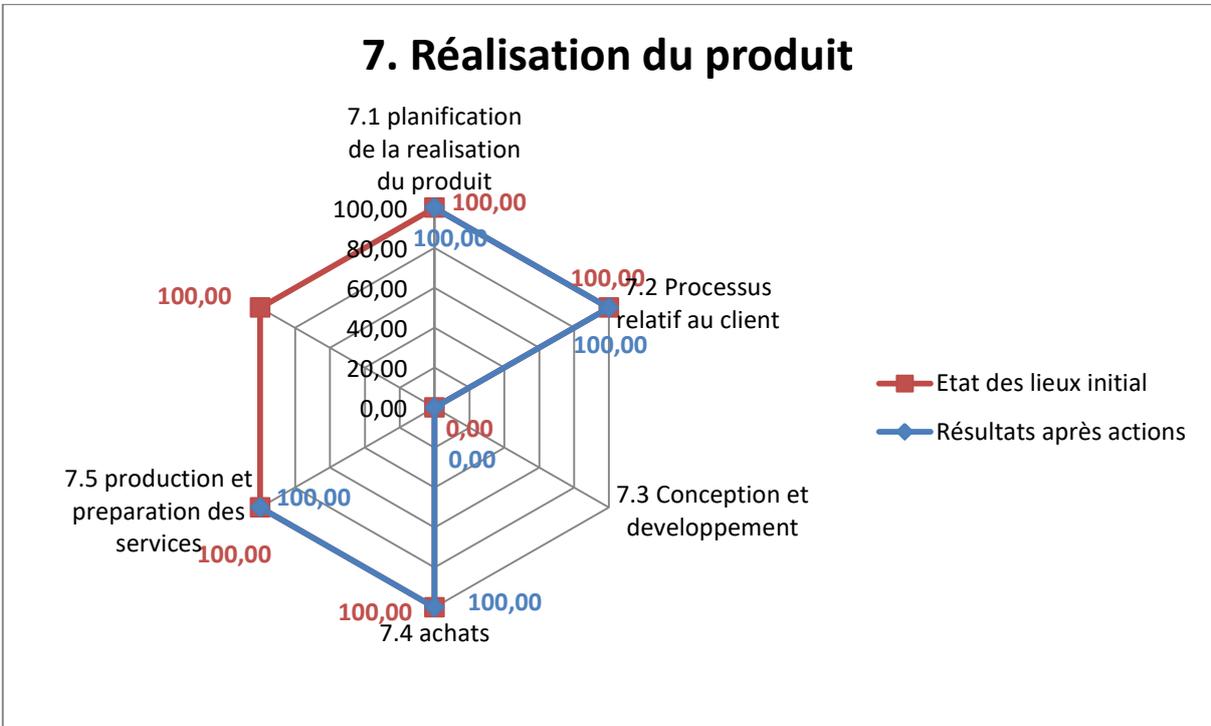


Figure 24: Résultat suite à la mise en place des actions demandées - chapitre 7 ISO 9001

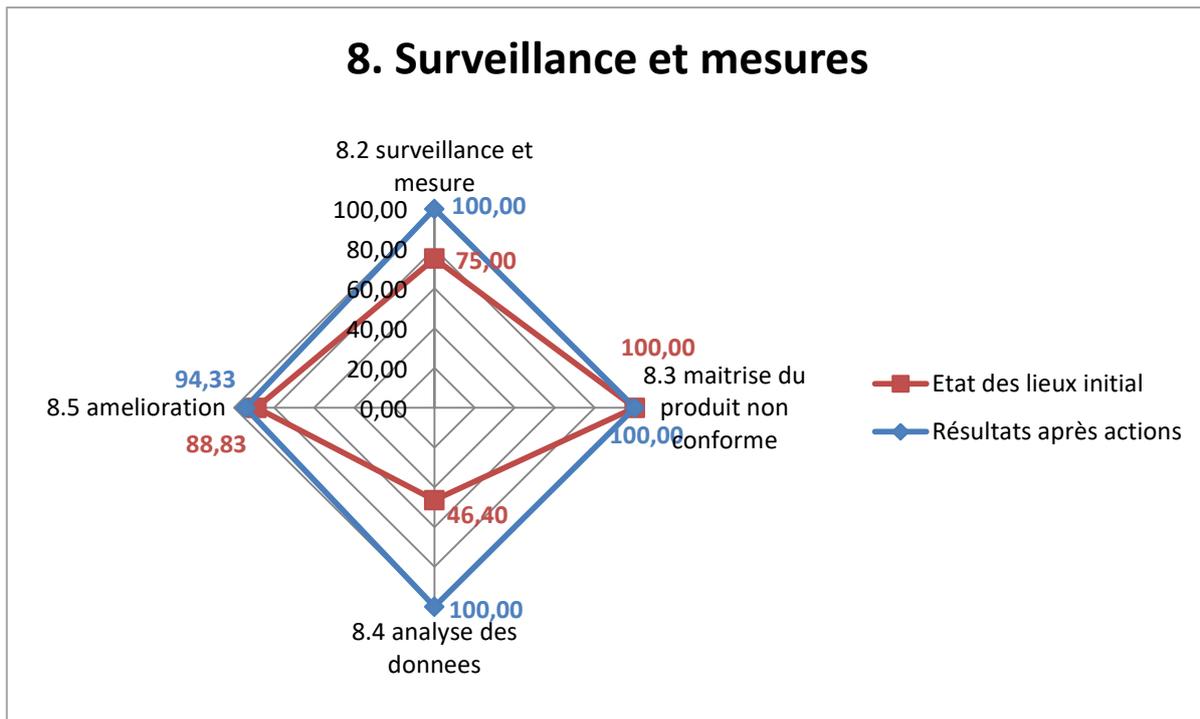


Figure 25: Résultat suite à la mise en place des actions demandées - chapitre 8 ISO 9001

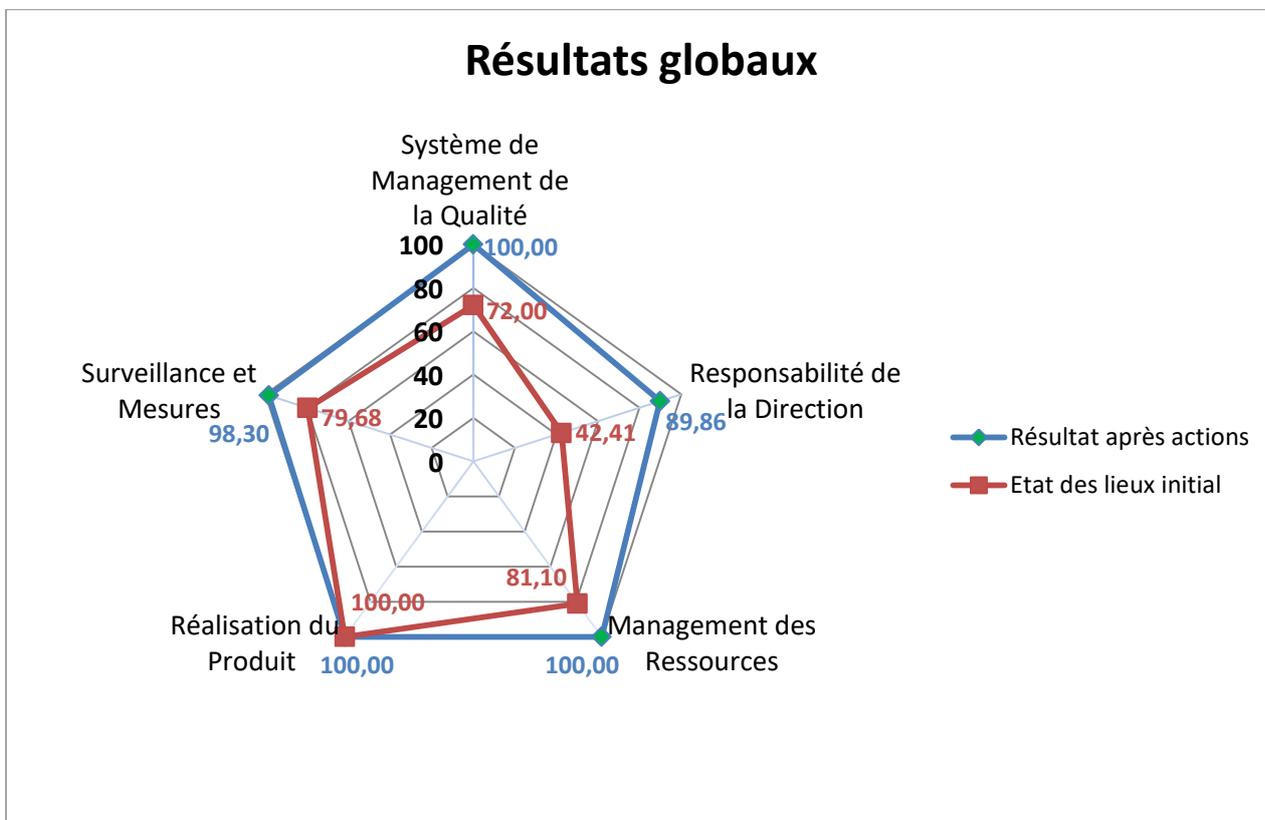


Figure 26: Résultat final suite à la mise en place des actions demandées

Ce graphique nous permet de visualiser la nette évolution du système de la qualité. A la suite de l'état des lieux, le niveau global du SMQ était de 78.79%, désormais, il est à 98.05%.

Le niveau global de qualité n'est pas à 100%, du fait que les revues de direction ne se sont encore pas tenues. Outre ce point, toutes les exigences requises par les normes sont en place, et un audit de certification peut être envisagé dans un avenir proche.

Pour obtenir la certification (d'une durée de 3 ans), il est nécessaire de passer un audit de certification. Un audit de surveillance doit être réalisé chaque année. A la fin de ces 3 ans, un audit de renouvellement sera réalisé pour prolonger la certification de 3 ans.

Pour pouvoir conserver sa certification, il faut maintenir son SMQ à un niveau de qualité adéquat et voir l'améliorer. Pour cela, il existe des outils spécifiques à mettre en œuvre.

Quels sont ces outils, comment les utiliser et pourquoi?

Partie 4: les différents outils pour le management de la qualité

Toute entreprise ayant mis en place un système de management de la qualité, se doit de maintenir un niveau acceptable de qualité, et même de l'améliorer, en corrigeant les différents dysfonctionnements, problèmes et en proposant des solutions d'amélioration.

Il est donc nécessaire 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 (32):

- Les outils de "base" de la qualité
- Les outils du management de la qualité, également appelés les nouveaux outils de la qualité.

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, un dysfonctionnement.

1.1 Le Brainstorming

1.1.1 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 élaborée dans les années 30 par A.F. Osborne, se focalise sur la dynamique de groupe et la créativité, en laissant chacun s'exprimer librement.

1.1.2 Objectifs

L'objectif du brainstorming est, lors de cette réunion de travail, de proposer un maximum d'idées, et ceci dans un minimum de temps, 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

1.1.3 Description - Réalisation - Organisation

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.

1.2 Les feuilles de relevé de données

1.2.1 Définition

La feuille de 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.

1.2.2 Objectifs

L'objectif de la feuille de 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.

1.2.3 Réalisation - Exemple

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.

	Pression local A (Pa)									
	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	16h	17h	18h
LUNDI										
MARDI										
MERCREDI										
JEUDI										
VENDREDI										
SAMEDI										
DIMANCHE										

Figure 27: Exemple de feuille de relevé de données

Cet exemple peut permettre de vérifier si la pression dans la salle est bonne, s'il y a un dysfonctionnement qui pourrait avoir un effet sur les activités faites dans la salle suite à l'identification d'un problème, de voir si les actions mises en place sont efficaces suite à la correction d'un problème au niveau des flux de pression. Il est possible, par la suite, de traiter les données sous forme de graphique.

1.3 **Le QQQQCP**

1.3.1 *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?

C'est une technique très ancienne qu'utilisait au cours de ses procès l'empereur Quitilien sous la forme QQUQCQQ: Quis? Quid? Ubi? Quibus auxiliis? Cum? Quomodo? Quando?

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

1.3.2 *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.

1.3.3 *Réalisation - Exemple*

Pour mettre en œuvre le QQQQCP, il faut que l'objectif principal soit bien déterminé. La personne réalisant cette technique, doit avoir toutes les informations à sa disposition pour lui permettre de répondre aux 6 questions. Prenons pour exemple le cas où le magasin reçoit un produit avec une référence fournisseur inhabituelle:

Qui?: Le magasinier

Quoi?: la référence fournisseur du produit n'est pas la même sur le packaging et les documents fournisseurs que sur nos documents internes où sont fixées les références

Où?: au magasin

Quand?: lors de la réception du produit

Comment?: En faisant le contrôle à la réception

Pourquoi?: Afin d'être en adéquation avec la procédure de réception et s'assurer que le produit est le bon.

La réponse à ces questions va permettre d'élaborer un plan d'action pour s'assurer quelle est la matière présente au magasin, si l'erreur dans le renseignement de la référence est d'origine interne ou fournisseur, si la matière peut être réceptionnée ou s'il faut un retour...

Le QQQQCP pourra aussi être utilisé pour décrire l'action qui a été prise:

Qui: L'assurance qualité

Quoi: Demande au fournisseur, de confirmer que la référence reçue correspond au produit commandé. Si elle a changé, et s'il nous l'a notifié.

Où: au bâtiment assurance qualité

Quand: Le 28/03/2016

Comment: Par email au fournisseur X

Pourquoi: Afin de s'assurer que la référence reçue est bien la bonne. Et mettre les documents à jour.

1.4 **Les cartes de contrôle**

1.4.1 *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. Outils créés par Shewart (voir partie 1). C'est un des outils relatifs à la maîtrise statistiques des processus..

1.4.2 *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.

1.4.3 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. (Voir figure 7)

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.

1.5 Les 5 pourquoi

1.5.1 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 5 fois, à la question pourquoi (33).

1.5.2 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 quelques sortes une version simplifiée du diagramme d'Ishikawa.

1.5.3 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 5^{ème} niveau. En générale, la cause racine apparait au 5^{ème} niveau de réponse, comme le dit Masaaki IMAI, dans son ouvrage Gemba Kaizen (4).

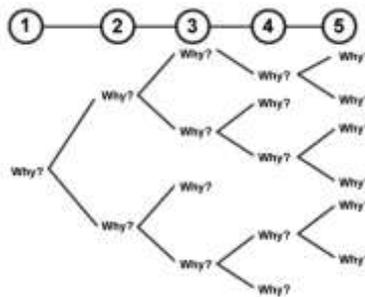


Figure 28: Exemple de progression avec la méthode des 5 pourquoi (34)

1.6 Le diagramme causes - effets

1.6.1 Définition

Le diagramme causes - effets est plus connu sous le nom de diagramme d'ishikawa ou de diagramme en arrêtes de poissons ou les 5M (figure 29). Cette technique inventée par Kaoru Ishikawa (qui est à l'origine des cercles de qualité au Japon) en 1962, a pour but de regrouper les causes potentielles à un problème de manière structurée sous 5 grandes familles: Main-d'œuvre, Machine, Matières, Méthodes et Milieu

1.6.2 Objectifs

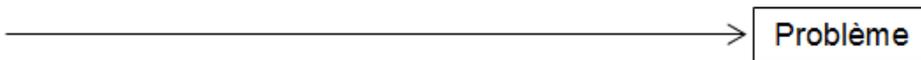
L'objectif du diagramme causes - effets est de répertorier pour chacune des 5 familles, les causes potentiels du problème ou dysfonctionnement et également de les représenter de façon claire et structurée.

1.6.3 Description - Réalisation

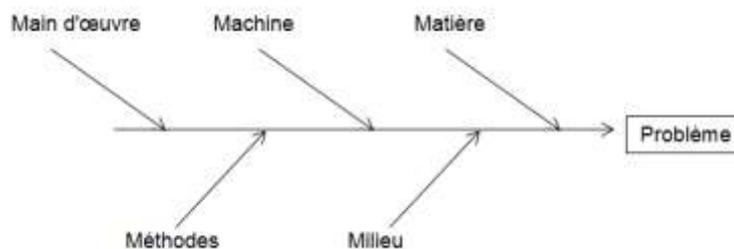
Commencer par exposer le problème rencontré à tous les participants. L'utilisation du brainstorming, permet d'identifier les différentes idées pour résoudre ce problème.

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.

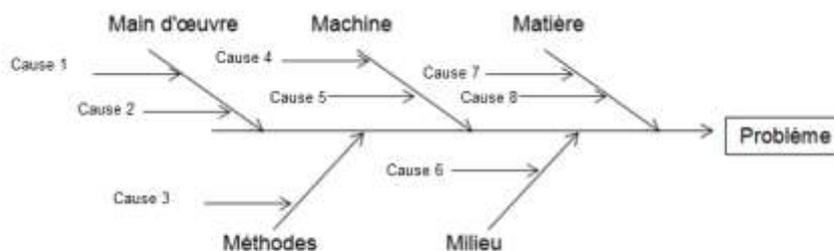


Figure 29: Représentation du diagramme d'Ishikawa

1.7 Le diagramme de Pareto

1.7.1 Définition

Conçue par l'économiste Vilfredo Pareto, et popularisé dans le domaine de la qualité par Juran. 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.

1.7.2 Objectifs

Ici l'objectif est de mettre en évidence les principales causes ayant un effet sur le problème et donc d'agir de façon sélective sur ces causes.

1.7.3 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 (voir tableau ci-dessous).

Cause	Nombre de fois	Pourcentages (%)
Cause A	15	24
Cause B	9	14
Cause C	6	9
Cause D	13	20
Cause E	2	3
Cause F	19	30
TOTAL	64	100%

Par la suite classer les causes par ordre décroissant de la mesure de comparaison, et faire une troisième colonne avec le pourcentage cumulé.

Cause	Nombre de fois	Pourcentages (%)	Pourcentage cumulés (%)
Cause F	21	33	33
Cause A	17	27	60
Cause D	13	20	80
Cause B	7	11	91
Cause C	4	6	97
Cause E	2	3	100
TOTAL	64	100%	100

Construire le graphique:

- Axe des abscisses: représente les causes
- Axe des ordonnées:
 - A gauche: Fréquence à laquelle est survenue la cause
 - A droite: Fréquence cumulée des données (0 - 100%)

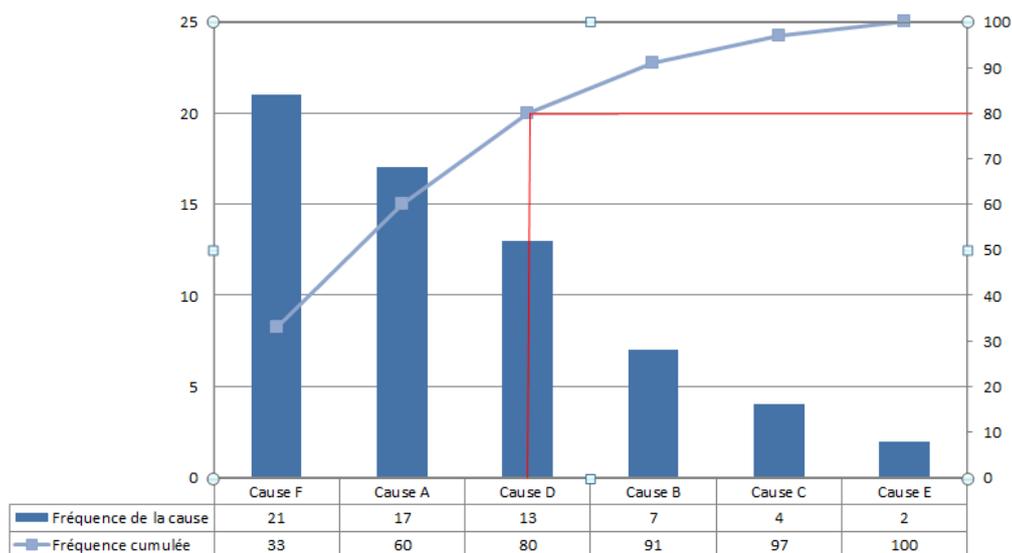


Figure 30: Représentation du diagramme de Pareto

Pour interpréter les résultats de ce graphique, il faut regarder la courbe des fréquences cumulées. Lorsque la valeur de 80% est atteinte, les principales causes du problème sont identifiées. Ici sur le graphique, les causes F, A et D sont les principales causes

Outils	Définir	Identifier	Mesurer	Choisir	collecter	Analyser	Visualiser
Brainstorming		X		X		X	
feuilles de relevé de données			X		X		
QOQCP	X					X	
cartes de contrôle			X			X	X
5 pourquoi				X		X	
diagramme causes - effets						X	X
diagramme de Pareto			X	X		X	X

Tableau 3 : Résumé de l'application des outils de base de la qualité

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: 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.

2.1 **Diagramme des affinités**

2.1.1 *Définition et objectifs*

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, et 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.

Outils dédiés au management: mise en place d'une stratégie d'entreprise / d'un nouveau produit, de mise en place de solution pour un problème lié à un produit / un processus.

2.1.2 *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.

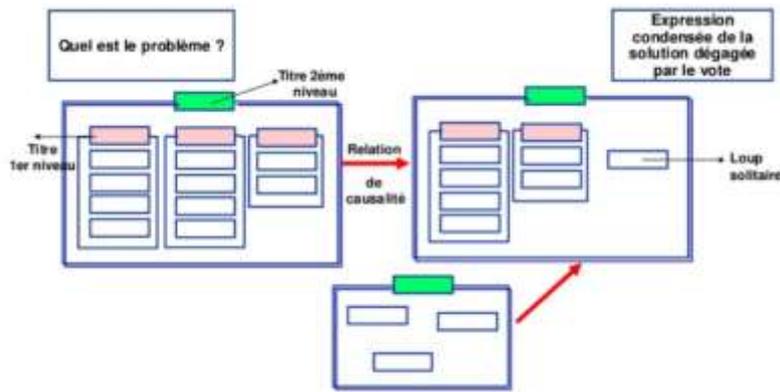


Figure 31: Représentation du diagramme des affinités

2.2 Diagramme des relations

2.2.1 Définition et objectifs

Le diagramme des relations est également appelé diagramme interrelation ou digraphe ou diagramme de réseau. 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. 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.

2.2.2 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.

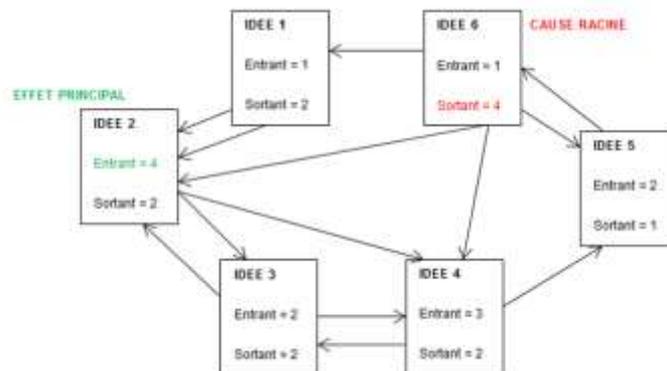


Figure 32: Représentation du diagramme des relations

2.3 Diagramme en arbre

2.3.1 Définition et objectifs

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.

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 l'on part des actions réalisées) et comment (si on part de l'objectif, du problème.).

2.3.2 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 1er classe qui permettront de résoudre l'objectif final. Les sous-objectifs de 1er classe, deviennent des objectifs à atteindre. Il faut donc en faire découler des sous-objectifs de 2ème classe qui permettront de résoudre les sous-objectifs de 1er classe. Cette action est réalisée jusqu'à ce que l'on atteigne des actions qui soient immédiatement réalisables.

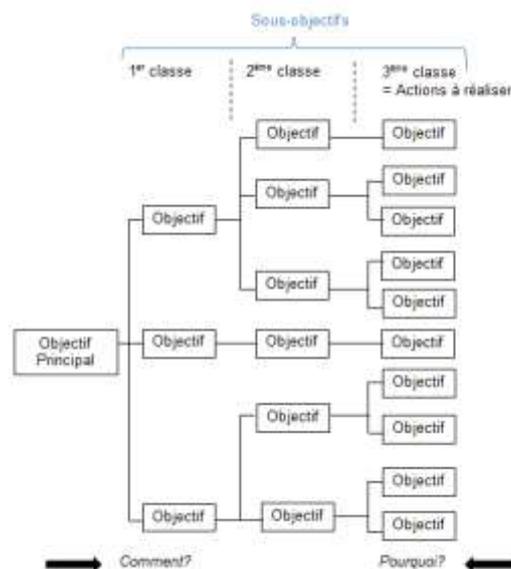


Figure 33: Représentation du diagramme en arbre

2.4 Diagramme matriciel

2.4.1 Définition et objectifs

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

2.4.2 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 de comme un accord par les participants.

	Critère A Pondération = 2	Critère B Pondération = 1	Critère C Pondération = 3	Critère D Pondération = 5	Critère E Pondération = 2	TOTAL	Priorités
Action 1							
Action 2							
Action 3							
Action 4							
Action 5							

Figure 34: Exemple de diagramme matriciel

Dans l'exemple en annexe 2, l'élaboration d'un diagramme matriciel a permis de montrer que l'action 5 doit être traitée en priorité.

2.5 Diagramme en flèche

2.5.1 Définition et objectifs

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. La représentation graphique va permettre 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.

2.5.2 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 comme ci-dessous, 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 (voir en annexe 3).

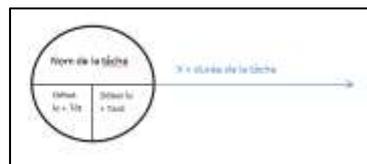


Figure 35: cartouche d'identification pour un diagramme sagittal

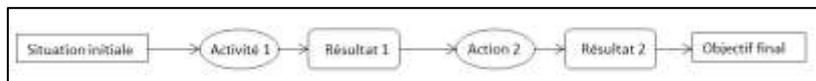
2.6 Diagramme de décision

2.6.1 Définition et objectifs

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

2.6.2 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.

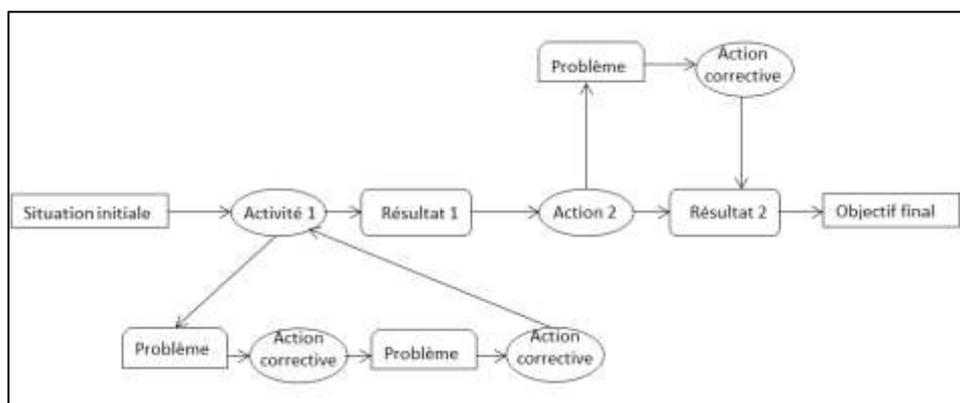


Figure 36: Exemple de diagramme de décision.

Les différents aléas vont donc permettre de modifier le plan d'action en évaluant les actions mises en œuvre et il sera plus facile de se focaliser sur les étapes critiques de mise en place du processus.

Outils	Suivre	Choisir	Analyser	Visualiser	Répond à la question
Diagramme des affinités			X	X	QUOI?
Diagramme des relations			X	X	POURQUOI?
Diagramme en arbre		X	X	X	COMMENT?
Diagramme matriciel		X			QUEL CHOIX FAIRE ?
Diagramme en flèche	X		X	X	QUAND?
Diagramme de décision		X	X	X	SI ALORS?

Tableau 4: Résumé de l'application des nouveaux outils de la qualité

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, les outils de la qualité lorsqu'ils sont intégrés dans un système de management de la qualité adéquat, et utilisés à bon escient, permettent 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.

CONCLUSION

La qualité, est recherchée par l'Homme depuis le début de son existence, et se résume au départ par un fonctionnement simple, bon et efficace. Cependant, l'évolution des pratiques, des mœurs, des technologies, des pathologies (pour le domaine pharmaceutique) et par la suite l'industrialisation ont obligé les hommes à repenser et à adapter leur pratiques au fil du temps. C'est à de l'ère industrielle que la notion de qualité va prendre son envol du fait de l'augmentation des entreprises, de son personnel et des rendements. La simple inspection que prônait le taylorisme pour définir si un produit était bon ou mauvais a fait place à un système de management qui permet de maîtriser tous les aspects de son processus de fabrication de A à Z en impliquant la totalité du personnel de l'entreprise.

L'industrie pharmaceutique a suivi ce courant d'évolution de la qualité mais la survenue de plusieurs scandales sanitaires, a nécessité un renforcement considérable de sa réglementation en parallèle. Les exigences requises pour permettre à un établissement de produire et de commercialiser un médicament, sont décrites dans les bonnes pratiques de fabrication qui doivent impérativement être appliquées, afin de maîtriser tout le processus de fabrication du médicament pour obtenir un produit final de qualité, efficace et sûr.

Pour assurer la qualité, la sûreté et l'efficacité d'un médicament, aujourd'hui, les BPF exigent que les industries mettent en place un système de management de la qualité. Mais comment faire pour implémenter un SMQ conservant souplesse et faculté d'innovation ?

Le référentiel qui est mis en place est celui de la norme ISO 9001 du fait de sa certification finale, mais il est complété par les lignes directrices de l'ICH Q10 qui est dédié spécialement au domaine pharmaceutique qui permettent d'aller plus loin que les objectifs de la qualité universels que sont la satisfaction client et l'amélioration continue des performances.

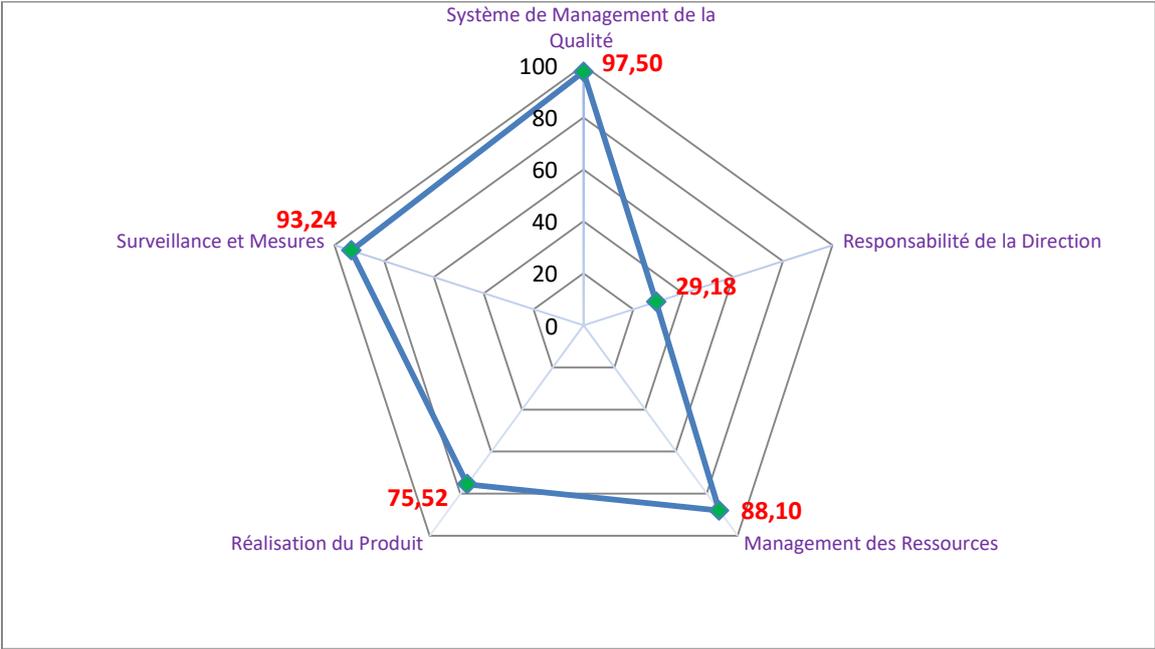
Il est difficile de mettre en place un SMQ, car la participation de tous est requise pour une bonne compréhension de l'objectif final. Le cas pratique effectué au cours de ce travail, nous montre bien que la mise en place d'un SMQ dans un laboratoire pharmaceutique permet une plus grande maîtrise de ses processus et est un atout important dans la confiance qu'apporte l'entreprise, à la fois aux agences réglementaires et aux clients.

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.

Il est donc évident que la mise en place d'un SMQ au sein d'un laboratoire pharmaceutique est une nécessité. C'est une démarche qui doit être menée avec cohérence, volonté, avec une envie de progresser, et qui permet de construire une organisation performante et pérenne, capable d'innover aussi bien dans ses modes de management que dans ses produits. Au terme de ce travail, il est possible de dire que la qualité et son management en industrie pharmaceutique, permettent bien de s'ouvrir sur l'avenir et d'innover.

Annexes

Annexe 1: Résultats général après l'état des lieux pour la norme ISO 13485



Annexe 2: Exemple de diagramme matriciel

Critère de pondération

- 1:** Critère peu important
- 2:** Critère Moyennement important
- 3:** Critère important
- 4:** Critère très important
- 5:** Critère extrêmement important

Notation

- 1:** Action pas adaptée du tout
- 2:** Action la moins adaptée
- 3:** Action la plus adaptée

	Critère A Pondération = 2	Critère B Pondération = 1	Critère C Pondération = 3	Critère D Pondération = 5	Critère E Pondération = 2	TOTAL	Priorités
Action 1	2 x 3 = 6	3	9	5	6	23	+++
Action 2	2 x 2 = 4	1	9	10	4	24	++++
Action 3	2 x 1 = 2	2	3	15	2	22	++
Action 4	2 x 3 = 6	3	3	5	2	13	+
Action 5	2 x 1 = 2	1	6	15	6	28	+++++

Annexe 3: Exemple de Diagramme en flèche

Calcul des dates

- Début au plus tôt: il faut commencer à partir du début du projet.
 - Cas où il y a un seul chemin pour atteindre l'étape:

La tâche A commence à $t_A = 0$, et la durée pour aller à la tâche B (Début au plus tôt = t_B) est de 3 semaines.

$$t_B = t_A + \text{durée}_{A \rightarrow B} = 0 + 3 = 3 \text{ semaines}$$

- Cas où il y a plusieurs chemins pour atteindre l'étape:

Faire exactement le même calcul que ci-dessus pour chaque chemin, et prendre la valeur maximum obtenue.

$$B \text{ pour aller à } F = 5 \text{ semaines} \rightarrow t_F = t_B + \text{durée}_{B \rightarrow F} = 3 + 5 = 8 \text{ semaines}$$

$$D \text{ pour aller à } F = 5 \text{ semaines} \rightarrow t_F = t_D + \text{durée}_{D \rightarrow F} = 5 + 5 = 10 \text{ semaines}$$

Le début au plus tôt pour commencer la tâche sera la semaine 10.

Il faut répéter cette étape pour chaque action.

- Début au plus tard des tâches: Partir de la fin du projet
 - Cas où il y a un seul chemin pour atteindre l'étape précédente:

La fin du projet a pour date $T_G = 18$, et la durée pour aller qu'il a fallu pour réaliser la tâche F la F est de 8 semaines. (Début au plus tard de F = T_F)

$$T_F = T_G - \text{durée}_{F \rightarrow G} = 18 - 8 = 10 \text{ semaines}$$

- Cas où il y a plusieurs chemins pour atteindre l'étape:

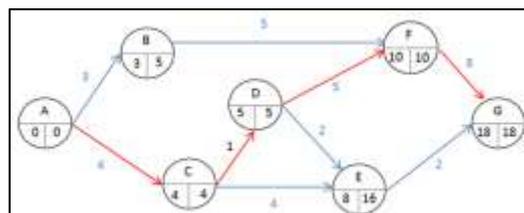
Faire exactement le même calcul que ci-dessus pour chaque chemin, et prendre la valeur minimum obtenue.

$$F \text{ pour aller à } D = 5 \text{ semaines} \rightarrow T_F = T_D - \text{durée}_{D \rightarrow F} = 10 - 5 = 5 \text{ semaines}$$

$$E \text{ pour aller à } F = 2 \text{ semaines} \rightarrow T_F = T_E - \text{durée}_{D \rightarrow E} = 16 + 2 = 14 \text{ semaines}$$

Le début au plus tard pour commencer la tâche sera la semaine 5.

La dernière étape est de mettre en avant le chemin critique (en rouge sur la figure 36), qui part de l'étape initiale et va jusqu'à l'étape finale. Ce chemin, est le chemin qui passe par les actions qui ont une marge nulle, c'est-à-dire début au plus tôt = début au plus tard. Il sert à montrer toutes les étapes qui ne peuvent avoir de retard. Chaque retard sur une tâche par laquelle passe le chemin critique, aura une incidence sur la date finale du projet (il sera retardé d'autant que la tâche est elle-même retardée).



Bibliographie

- [1] M. Tomi, C. Tanet, T. Hordé, et A. Rey, Dictionnaire Historique De La Langue Francaise - Le Robert, New edition. Paris: Editions Le Robert, 2010.
- [2] É. Larousse, « Définitions : qualité - Dictionnaire de français Larousse ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%C3%A9/65477>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [3] Patrice Tremblay, Mesurer la satisfaction et les attentes des clients, éd. Centre d'Expertise des Grands Organismes, Septembre 2006, P. 12.
- [4] « 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>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [5] J.-C. Liekendaël, « La qualité de service à la STIB, facteur de mobilisation et de progrès », Pyramides. Revue du Centre d'études et de recherches en administration publique, no 5, p. 217-224, janv. 2002.
- [6] « A propos de l'ISO », ISO. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.iso.org/iso/fr/home/about.htm>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [7] « ISO 8402:1994 - Management de la qualité et assurance de la qualité -- Vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=20115. [Consulté le: 27-août-2016].
- [8] « 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. [Consulté le: 27-août-2016].
- [9] A. V. Feigenbaum, Total Quality Control, Revised (Fortieth Anniversary Edition), Volume 1. Princeton, N.J.: McGraw-Hill, 1991.
- [10] « L'orientation client dans le cycle de la qualité | Qualiblog | Le blog du manager QSE ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.qualiblog.fr/principes-generaux-de-la-qualite/lorientation-client-dans-le-cycle-de-la-qualite/>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [11] « L'approche processus et les types de processus ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.axess-qualite.fr/approche-processus.html>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [12] « PDCA », Wikipedia, the free encyclopedia. 21-août-2016.
- [13] « adsp n° 35 - Accréditation et qualité des soins hospitaliers ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=67>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [14] « 2 - Les cartes de contrôle / Control / Articles / Accueil - WikiLean ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.wikilean.com/Articles/Control/2-Les-cartes-de-contrôle>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [15] W. E. Deming, Out of the Crisis, Reprint. Cambridge, Mass.: MIT Press, 2000.

- [16] Juran Institute, « The Juran Trilogy Model The Universal Sequences of Quality Planning, Quality Control, and Quality Improvement ».
- [17] « Sulfanilamide Disaster ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/productregulation/sulfanilamidedisaster/default.htm>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [18] C. J. van Boxtel, B. Santoso, et I. R. Edwards, Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology, 2nd Revised edition. Amsterdam Fairfax, Va. Uppsala, Sweden: IOS Press,US, 2008.
- [19] OMS, « Perspectives politiques de l’OMS sur les médicaments — Une réglementation pharmaceutique efficace : assurer l’innocuité, l’efficacité et la qualité des médicaments ». 2003.
- [20] « EUR-Lex - 31965L0065 - FR ». 1965.
- [21] « Vie publique : au coeur du débat public. » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/politiques-publiques/politique-medicament/chronologie>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [22] « DIRECTIVE 2003/94/CE DE LA COMMISSION du 8 octobre 2003, établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain».
- [23] « 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).
- [24] « 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».
- [25] « ICH Official web site: ICH ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ich.org/home.html>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [26] « CTD Triangle ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/training/eCTD/backgr/backgr/fd_02_01_0030.htm. [Consulté le: 27-août-2016].
- [27] « ISO - Organisation internationale de normalisation », ISO. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.iso.org/iso/fr/home.htm>. [Consulté le: 27-août-2016].
- [28] DONON-MAIGRET J., « Cahier Pratique : Mise en place d’un système qualité pharmaceutique en conformité avec l’ICH Q10 : « pharmaceutical quality system” (La Vague 37) », vol. 37.
- [29] « Sennoun R., Relations de l’ICH Q10 « Système qualité pharmaceutique » avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy. Université de Lorraine. 2012. 72p».

[30] « ISO 9001:2008 - Systèmes de management de la qualité -- Exigences ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=46486. [Consulté le: 27-août-2016].

[31] « ISO 13485:2003 - Dispositifs médicaux -- Systèmes de management de la qualité -- Exigences à des fins réglementaires », ISO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=36786. [Consulté le: 27-août-2016].

[32] « Haute Autorité de Santé - Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé ».

[33] « les « cinq pourquoi » [En ligne]. Disponible sur: <http://idelog.fr/definition/les-cinq-pourquoi/>. [Consulté le: 27-août-2016].

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Mercredi 28 Septembre 2016

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Laurent BUISINE</p> <p>Sujet : LA QUALITE ET SON MANAGEMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : S'IMPOSER UN CADRE RESTRICTIF OU PLUTÔT S'OUVRIR A DE NOUVEAUX HORIZONS ?</p> <p><u>Jury :</u> Président : Mr. Igor CLAROT, Professeur des Universités Directeur : Mme Roudayna DIAB, Maître de Conférences Juges : Mme Vinciane PAQUES, Pharmacien Mr. Louis THIEBAULT, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 02/09/2016</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center"><i>Igor CLAROT</i> <i>Roudayna DIAB</i></p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 2.09.16.</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><i>Francine PAULUS</i></p> 	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><i>Pierre MUTZENHARDT</i></p> <p align="center">N° d'enregistrement : 9206.</p>

N° d'identification :

TITRE

**LA QUALITE ET SON MANAGEMENT EN INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE : S'IMPOSER UN CADRE RESTRICTIF OU
PLUTÔT S'OUVRIRE A DE NOUVEAUX HORIZONS ?**

Thèse soutenue le 28 Septembre 2016

Par Laurent BUISINE

RESUME

L'industrie pharmaceutique se doit de fabriquer des médicaments de qualité du fait de l'importance directe qu'ils ont sur la santé publique. Au fil des temps, les industriels n'ont cessé d'améliorer leur pratique en ce qui concerne la qualité, à tel point qu'aujourd'hui la qualité est un domaine à part entière dans une industrie, et du fait de son importance nécessite d'être managée. Suite à des drames et à l'importance que représente un médicament sur le marché et sur la santé publique, la régulation s'est renforcée drastiquement au cours des années. Pour aider les industriels à mettre en place les différentes régulations qui divergent entre les pays, des organismes de normalisation ont vu le jour pour standardiser les pratiques. Par exemple l'ISO 9001, et l'ICH Q10 sont très utilisés en industrie pharmaceutique pour la mise en place de systèmes de management de la qualité. Des outils spécifiques permettent de maintenir et d'améliorer le niveau du système de management de la qualité en place, ce qui permet l'innovation et l'amélioration continue de la qualité en industrie pharmaceutique.

MOTS CLES :

Qualité – Industrie Pharmaceutique – Bonnes Pratiques – ICH – ISO – Amélioration Continue – Amélioration Démarche Qualité – Assurance Qualité – Processus

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Diab Roudayna	Pharmacie galénique	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie	⑥ – Pratique professionnelle