HAL
open science

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

Roxane Lambert

To cite this version:

Roxane Lambert. 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. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01733485

HAL Id: hal-01733485

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733485

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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
2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement, le 11 février 2013,

Sur un sujet dédié à :

L'IMPORTANCE DE L'APPROCHE QUALITE DANS LA MISE EN PLACE ET LA REALISATION D'UN PROJET PHARMACEUTIQUE :
Exemple d'Application des Méthodes d'Amélioration Continue pour Affiner la Traçabilité des Produits sur un Site Dépositaire Pharmaceutique

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Roxane LAMBERT

né(e) le 04 décembre 1987 (à Laxou)

Membres du Jury

Président : M. FERRARI Luc, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Mme ESSE-BELIN Céline, Responsable Qualité Produit Novasep Process Pompey
Mme NOIREZ Véronique, Pharmacien Praticien Hospitalier au CHU Metz-Thionville
M. DE GIRARD Frédéric, Pharmacien Responsable Industriel Ceva Freight Management

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biologie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

** 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

Je remercie en premier lieu Mme ESSE-BELIN Céline d'avoir acceptée d'être ma Directrice de Thèse. Je lui suis profondément reconnaissante pour son intérêt et le temps qu'elle m'a accordé, pour tous ces conseils, son soutien et ses encouragements tout au long de ce travail.

Merci également à mon Président de Thèse M. FERRARI Luc pour avoir accepté ce rôle ainsi que pour son intérêt porté à mon sujet.

Merci à Mme NOIREZ Véronique, qui par son encadrement et ses conseils tout au long de mon stage hospitalo-universitaire, m'a permis de conforter mon choix de carrière.

Merci à M. DE GIRARD Frédéric pour son temps et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je n'oublie pas tous les professeurs de la Faculté de Pharmacie de Nancy qui ont contribué, par leurs enseignements, au bon déroulement de ma formation et à l'élaboration de cette thèse.

Merci également à toute ma famille, et en particulier à mes parents, qui ont toujours su me conseiller et me soutenir dans mes choix. Je leur suis profondément reconnaissante de tous les sacrifices faits et de toute l'aide qu'ils ont pu m'apporter au cours de ces années.

Un grand merci à mon chéri qui, par son amour, a su m'épauler et me supporter tout au long de mon parcours et en toutes circonstances. Merci d'avoir accepté mes choix et de m'apporter autant de bonheur.

Merci enfin à tous mes proches, collègues et amis pour leurs encouragements tout au long de ma scolarité et pour leur appui dans la rédaction de ce rapport. Merci aussi pour tous ces bons moments et ces fous rires qui vont me faire regretter ces années formidables.

Merci à tous ceux qui ont contribué à me faire devenir ce que je suis aujourd'hui et pour qui j'ai une profonde gratitude.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 1
TABLE DES MATIERES 2
TABLE DES ILLUSTRATIONS 6
TABLE DES TABLEAUX 7
TABLE DES ANNEXES 7
ABREVIATIONS 8
INTRODUCTION 9
CHAPITRE 1 : COMPRENDRE LA PLACE DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 10
1 L'Industrie Pharmaceutique 11
1.1 L'Industrie Pharmaceutique et Le Médicament 11
1.2 Une Réglementation Française Spécifique Au Secteur de la Santé 12
1.2.1 Définition d'un Etablissement Pharmaceutique 12
1.2.2 Définition du rôle du Pharmacien Responsable 13
1.2.3 Définition des Activités du Pharmacien 14
1.2.4 Rôle de l'Ordre des Pharmaciens 15
2 La « Qualité » Pharmaceutique, un Concept, un Devoir, une Culture d'Entreprise 19
2.1 Définition Générique du Terme « Qualité » 19
2.2 La Qualité, une Préoccupation de Toujours ? 19
2.3 Une Evolution de la Réglementation pour un Engagement « Qualité » et pour une Culture Ethique Pharmaceutique 20
2.4 La Qualité des Médicaments sous Contrôle Réglementaire 21
2.5 La Démarche Qualité 23
2.6 L'Assurance Qualité 26
2.7 La Notion de Processus 28
2.7.1 Définition 28
2.7.2 Les Différents Types de Processus 30
2.7.3 Le Management de la Qualité par les Processus dans l'Industrie Pharmaceutique 30
CHAPITRE 2 : UTILISATION DE L'AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE POUR UNE AMELIORATION DE LA PERFORMANCE 32
1 Les Bonnes Pratiques : Une Obligation Légale en France 33
1.1 Ce que Demandent les Bonnes Pratiques (19) 34

1.2 Les 10 Grands Principes des Bonnes Pratiques et les "5M" (20) 34
1.3 La Qualité Managée suivant les Bonnes Pratiques 36
1.4 Une Publication par l'Europe mais avec des Spécificités Françaises 37
2 Les Nouveaux Concepts de Gestion de la Qualité Pharmaceutique : les ICH Q8, Q9 et Q10 ... 38
2.1 Une Volonté Internationale de Faire Evoluer la Réglementation Pharmaceutique vers une Harmonisation Générale 38
2.2 L'ICH Q8 (*Pharmaceutical Development*) (24) 40
2.3 L'ICH Q9 (Quality Risk Management) (24) 41
2.4 L'ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System) (24) 42
2.5 Avènement de l'ICH Q11 dans un Avenir Proche ? (25) 44
3 Un Exemple de Développement de l'Excellence Opérationnelle et d'Amélioration Continue de la Performance Inspiré de l'Industrie Automobile Japonaise : Les 5S et Lean Manufacturing 45
3.1 Généralités 45
3.2 Les 5S (26) 46
3.3 Le LEAN Management (26) 47
3.4 Les KAIZEN (26) 50
4 Exemple d'une Méthodologie pour la Mise en Place d'une Démarche Qualité Pharmaceutique Inscrite dans une Démarche d'Amélioration Continue. 50
4.1 Détermination des Prérequis Nécessaires et Evaluation des Besoins 51
4.1.1 Prérequis Nécessaires à la Mise en Place d'une Démarche Qualité 51
4.1.2 Choix des Référentiels 52
4.1.3 Evaluation des Besoins et Définition des Objectifs 53
4.2 Mise en Application de la Démarche 53
4.2.1 Le Développement 53
4.2.2 L'Etape de Validation 54
4.2.3 La Mise à Jour de la Documentation 54
4.2.4 La Formation du Personnel 54
4.2.5 La Mise en Application en Production. 54
4.3 Evaluation du Projet et Mesures des Résultats 54
4.3.1 Mesure de la Qualité 55
4.3.2 Mesure des Résultats Finaux du Processus 59
4.4 Identification et Hiérarchisation des Dysfonctionnements (=KAIZEN) 60
4.4.1 Caractérisation des Causes 61

4.4.2 Hiérarchisation des Causes 62
4.5 Recherche des Solutions et Contre-Mesures 63
CHAPITRE 3 : EXEMPLE D'APPLICATION D'UNE DEMARCHE D'AMELIORATION CONTINUE : 64
AMELIORATION DE LA TRAÇABILITE SUR UN ETABLISSEMENT DEPOSITAIRE PHARMACEUTIQUE 64
1 Préambule 65
1.1 Environnement Réglementaire de la Traçabilité Pharmaceutique. 65
1.2 Définition de la Traçabilité (32) 66
1.2.1 Qu'est-ce que la Traçabilité ? 66
1.2.2 Les Différents Types de Traçabilité 66
1.2.3 Les Enjeux de la Traçabilité ? 68
1.2.4 Les Différentes Méthodes de Traçabilité. 68
1.2.5 Contexte de l'Etude de Cas 69
2 Matériels Impliqués dans le Projet 69
2.1 Le Système de Traçabilité Utilisé 69
2.2 Le Support Matériel Nécessaire 70
2.3 Agencement Global de l'Entrepôt 70
3 Processus Initial de Traçabilité Etudié 71
3.1 Les différentes étapes étudiées 71
3.2 Etape 1 : Réception de Palettes en Provenance des Sites Fabricants ou de Retraitements et Mise en Stock des Produits 72
3.3 Etapes 2 et 3 : Contrôle avant mise en place et Mise en place 73
3.4 Etape 4 : Gestion des Statuts et Libération des Produits 73
3.5 Etape 5 : Réapprovisionnement de la Zone de Prélèvement 74
3.6 Etape 6 : Préparation / Prélèvement des Commandes 76
3.7 Etape 7 : Emballage des Commandes 78
3.8 Etapes 8 et 9 : Palettisation et Expédition des Commandes 78
4 Détermination des Prérequis et Choix des Référentiels 79
4.1 Contexte du Projet 79
4.2 Analyse de Risque du Processus Initial et Evaluation des Besoins 80
4.2.1 Définition d'une Analyse de Risque 80
4.2.2 La méthode d'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) 81
4.2.3 Rédaction des Besoins de l'Entreprise 83

5 Mise en Application des Axes d'Améliorations Précédemment Déterminés 86
5.1 Développement Informatique 86
5.1.1 Etape 1 : Réception 86
5.1.2 Etape 2 et 3 : Contrôle avant mise en place et Mise en place 87
5.1.3 Etape 4 : Libération 87
5.1.4 Etape 5a : Réapprovisionnement de Palettes Complètes 87
5.1.5 Etape 5b : Réapprovisionnement de Quantité Partielle de Palettes 87
5.1.6 Etape 6a : Préparation de Commande : Prélèvement de Palettes Complètes 88
5.1.7 Etape 6b : Préparation de Commande : Prélèvement de Cartons Complets et d'Unités au Même Emplacement 88
5.1.8 Etape 7 : Contrôle et Colisage 89
5.1.9 Etapes 8 et 9 : Chargement 89
5.2 Validation, Mise à Jour de la Documentation, Formation et Mise en Production des Nouveaux Processus. 90
5.2.1 Chronologie et Méthodologie 90
5.2.2 Détails par Processus 91
6 Evaluation du Projet 94
6.1 Mesures des Résultats 94
6.2 Discussions sur les Difficultés Rencontrées et Nouveaux Axes d'Amélioration Continue 95
CONCLUSION 97
BIBLIOGRAPHIE 99
GLOSSAIRE 103

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Organigramme de l'ordre des Pharmaciens. (4)Le Pharmacien, un Professionnel au Cœur du Cycle de Vie du Médicament 16
Figure 2 : Le Pharmacien dans le cycle de vie du médicament 18
Figure 3 : Qualité et Satisfaction Globale (Interaction Client / Entreprise) (13) 23
Figure 4 : Qualité et Coûts, définition de la qualité optimum (13) 24
Figure 5 : Impact de la concurrence sur la Qualité (13) 24
Figure 6 : Schématisation d'un cycle PDCA (14) 25
Figure 7 : Interaction Intérêt de l'entreprise/ Intérêt du client : Balance Qualité - Rentabilité 26
Figure 8 : Structure de l'Assurance Qualité des médicaments (15) 27
Figure 9 : Eléments d'Assurance Qualité pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques. (15) 27
Figure 10 : Schématisation d'un processus (17) 28
Figure 11 : Exemple d'un processus de distribution de produit pharmaceutique 29
Figure 12 : Schématisation d'un processus d'amélioration continue 30
Figure 13 : Approche des 5 M appliquée à la lecture des BPF 36
Figure 14 : Détermination d'un espace de conception 41
Figure 15 : Intégration du managent du risque dans un espace de conception 41
Figure 16 : Schématisation du control Strategy 43
Figure 17 : Schématisation du domaine de compétence des ICH Q8, Q9 et Q10. 44
Figure 18 : Exemple d'application des 5S 47
Figure 19 : Un exemple d'amélioration continue suivant les 5S (26) 47
Figure 20 : Description des objectifs du LEAN 48
Figure 21 : Définition du gaspillage selon la méthode LEAN 49
Figure 22 : Les différents types de gaspillages 49
Figure 23 : Schématisation de la maîtrise de la qualité d'un processus 52
Figure 24 : Interaction Entreprise/Client dans la satisfaction client et la qualité de service 55
Figure 25 : Mesure de la qualité 56
Figure 26 : Exemple d'effet Miroir 59
Figure 27 : Exemple de diagramme des affinités 61
Figure 28 : Exemple de diagramme des relations appliqué à une pharmacie hospitalière (13) 62
Figure 29 : Exemple de diagramme de Pareto 63
Figure 30 : Schématisation de la traçabilité 67
Figure 31 : Exemple d'un RDT 70
Figure 32 : Schématisation de l'organisation de l'entrepôt étudié 70
Figure 33 : Schématisation des différentes étapes impliquées dans le projet suivant le flux de l'entrepôt 71
Figure 34 : Schématisation des processus de Réception et Mise en stock 72
Figure 35 : Gestion des statuts 74
Figure 36 : Schématisation du processus de réapprovisionnement des emplacements 75
Figure 37 : Gestion du statut des commandes 76

Figure 38 : Schématisation du processus de préparation des commandes 77
Figure 39 : Exemple de Data Matrix 78
Figure 40 : Schématisation du processus d'expédition 79
Figure 41 : Méthode de gestion du processus d'analyse de risque 80
Figure 42 : Exemple d'Etiquette Réception 86
Figure 43 : Illustration d'une mise en stock 87
Figure 44 : Exemple d'étiquette de réapprovisionnement 88
Figure 45 : Exemple d'étiquette de prélèvement de commande 89

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Description des tâches 5S suivant les objectifs à atteindre 46
Tableau 2 : Tableau descriptif du processus 53
Tableau 3: Exemple de Tableau d'aide à la cotation des risques selon la méthode AMDEC..... 82
Tableau 4 : Tableau de correspondance de l'importance et de la criticité des risques 82

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de Kaizen
Annexe 2 : Analyse de risque des processus de traçabilité

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AQ	Assurance Qualité
BPD	Bonnes pratiques de Distribution
BPF	Bonnes pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes pratiques de Laboratoire
BPPH	Bonnes pratiques de préparations hospitalières
CFP	Critical formulation attribut
CPP	Critical process parameter
CQ	Contrôle Qualité
CQA	Critical quality attribut
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Conference on Harmonization (*of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)*
IT	Service Informatique
MPUP	Matière Première à Usage Pharmaceutique
QbD	Quality by design
QTPP	Quality Target product profil
RDT	« Terminal radio Fréquence »
SSCC	Serial Shipping Container Code
WHS	*Warehouse Management System*

INTRODUCTION

L'industrie du médicament en France connaît actuellement de profondes évolutions structurelles, dues à plusieurs facteurs d'ordre scientifique, économique et sociétal. Dans ce monde où la recherche d'une amélioration de la qualité de vie est fortement présente, le développement d'un système de santé de plus en plus performant et de plus en plus sûr devient un des principes fondamentaux de la fabrication et de la distribution des produits de santé.

Le développement des biotechnologies, les politiques de santé publiques toujours plus exigeantes en matière de maîtrise des dépenses de santé, les enjeux de sécurité sanitaire et de bon usage du médicament, l'arrivée à échéance de nombreux brevets, ou encore les évolutions démographiques, ont pour conséquences une évolution du modèle de nos entreprises et conduisent à des transformations de nos métiers.

Alors que d'un côté, les exigences réglementaires évoluent pour sécuriser de plus en plus le circuit du médicament, de l'autre côté, les contraintes économiques imposées par l'environnement international poussent les entreprises à une maîtrise des coûts de production importante. Les entreprises pharmaceutiques sont ainsi à la recherche d'une excellence permettant de répondre à la fois aux normes réglementaires imposées, tout en poursuivant leur croissance économique avec des objectifs de productivité et de rentabilité.

Pour atteindre ces objectifs, la profession pharmaceutique s'est progressivement engagée dans une démarche qualité, tout d'abord en s'appuyant sur les modèles proposés par la réglementation, basés essentiellement sur la qualité du produit à fournir. Puis, peu à peu, en développant cette activité suivant des modèles venus du secteur de l'automobile où la recherche de l'excellence opérationnelle permet de concilier exigence de qualité, productivité et maîtrise des coûts.

Au travers de ce document, je vous propose ainsi d'explorer en quoi une approche qualité est importante dans le monde de la pharmacie. Le premier chapitre vous permettra de mieux comprendre la place de la qualité dans l'industrie pharmaceutique. Le second chapitre vous développera comment adapter les contraintes réglementaires à d'autres systèmes de management de la qualité pour que l'amélioration continue devienne une amélioration de la performance. Enfin, le dernier chapitre vous servira d'illustration avec un exemple d'application d'une démarche d'amélioration continue qui a permis d'affiner la traçabilité sur un site dépositaire pharmaceutique, projet que j'ai mené au sein d'un groupe de travail lors de ma pratique professionnelle actuelle.

Avant de commencer, je souhaite vous préciser que même si cette approche est initialement développée pour les industries pharmaceutiques, elle peut être adaptable et applicable dans une certaine mesure à l'ensemble du secteur pharmaceutique, aussi bien au niveau hospitalier ou au niveau officinal.

CHAPITRE 1

COMPRENDRE LA PLACE DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1 L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1.1 L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LE MEDICAMENT

Selon la vision populaire, l'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble des entreprises qui font de la recherche, développent, testent et commercialisent des médicaments tant au niveau humain qu'au niveau animal.

Le médicament est un produit de consommation particulier dont l'utilisation a pour objectif de traiter ou de prévenir une maladie, dans des conditions parfaitement définies. En France, le médicament est défini officiellement par le code de la Santé Publique et plus précisément par son **article L.5111-1** (1) :

« *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique*. »

Cette définition nationale est l'adaptation d'une définition européenne qui a été instaurée par la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 (2). Elle a ensuite étémodifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 (3).

La définition du médicament est commune à l'ensemble des pays de l'Union européenne. Cette dernière est essentielle. Pour tout produit répondant à cette définition, un certain nombre de règles et contraintes s'appliquent en Europe pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Celle-ci est un accord officiel de vente d'un médicament sur un territoire donné. Sans cet accord, la distribution de toutes substances médicamenteuses sur ce territoire est illégale et répréhensible.

Ainsi, contrairement aux autres secteurs industriels, l'industrie pharmaceutique est régie par une législation spécifique très stricte, autant au niveau national qu'au niveau international. Elle est adaptée conformément à l'activité du site enregistré. Il y a encore peu de temps, les industries pharmaceutiques conservaient "en interne" la chaîne complète de ses métiers et fonctions, allant de la recherche de nouveaux médicaments, au développement et à la production, jusqu'au marketing et à la vente. Aujourd'hui, elle tend peu à peu à externaliser ses différentes activités pour une réduction des coûts et une augmentation de la performance par l'utilisation de spécialistes des différentes étapes du processus. Pour cette externalisation, un établissement pharmaceutique peut employer des sous-traitants non enregistrés comme industrie pharmaceutique et qui ont une réglementation quelque peu différente. Il y a toutefois quelques règles à suivre.

Alors qu'il doit répondre à une réglementation stricte, un établissement pharmaceutique qui confie ses prestations à d'autres établissements, doit couvrir celles-ci par un contrat qui comporte une partie dédiée à la qualité. Il doit détailler les différents référentiels applicables et les responsabilités respectives des deux entités, notamment aux niveaux des interfaces telles que la fourniture de matière, le transport, le développement de méthodes analytiques, la validation…

Ce contrat doit également expliciter les spécifications et les engagements de résultats requis ainsi que le niveau de retour d'informations attendu par le client telles que les alertes en cas d'anomalie, les approbations nécessaires en cas de changement ou encore les approbations de documentation.

Suivant la prestation fournie, vente ou location d'un équipement, d'un service ou production de matière, les engagements et responsabilités de chacune des parties peuvent différer. Le sous-traitant conserve son propre système qualité mais va être audité[1] par le client pour s'assurer qu'il répond bien à ses besoins.

Malgré tout, certaines sous-traitances restent soumises directement à la réglementation pharmaceutique, même s'il l'établissement n'est pas inscrit en tant qu'établissement pharmaceutique. Ainsi, par exemple dans le cas de la fourniture de principes actifs, l'entreprise prestataire est directement soumise à l'annexe 2 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) avec la nécessité de dépôt d'un dossier de fournisseur de Matière Première à Usage Pharmaceutique (MPUP) auprès de l'ANSM[2]. Ce dossier est un dossier généraliste qui décrit uniquement le site, les produits en phase III[3] des essais cliniques et en phase commerciale qui sont produits sur le site avec une brève description des procédés utilisés. Puis, suivant le contrat signé entre le prestataire et le client, un dossier d'enregistrement propre à un produit entrant dans la composition d'un médicament est déposé auprès des autorités compétentes suivant le marché destinataire final (ANSM pour la France, FDA[4] pour les Etats Unis). Ce dossier est déposé soit par le prestataire lui-même, soit par le client. Un contrôle strict de tous les sous-traitants employés est donc nécessaire pour assurer la bonne cohérence de leur collaboration dans l'élaboration et la fabrication de produits de santé.

L'objectif final est de pouvoir garantir que le produit obtenu en sortie d'usine réponde à l'ensemble des spécifications requises.

1.2 UNE REGLEMENTATION FRANÇAISE SPECIFIQUE AU SECTEUR DE LA SANTE

Le texte réglementaire régissant la fabrication et la distribution des médicaments consommables en France est le Code de Santé Publique. Il détermine les droits, devoirs et responsabilités de chacun suivant son rôle dans la Santé Publique du pays.

Plusieurs articles de ce code concernent la pharmacie et plus particulièrement l'industrie pharmaceutique. (1)

1.2.1 DEFINITION D'UN ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE

Conformément à **l'article L.5124-1** : la fabrication, l'exportation, la distribution et l'exploitation de médicaments ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques. En ce sens, un établissement pharmaceutique est un établissement se livrant au moins à une des activités pharmaceutiques de fabrication, d'importation, d'exploitation, ou de distribution, décrites dans l'article **R. 5124-2**, des produits mentionnés à l'article **L. 5311-1** et dont l'ouverture est subordonnée à une autorisation préalable délivrée par l'ANSM, conformément à l'article **L. 5124-3.**

Par exemple, suivant cette définition, une société en charge du conditionnement final du médicament est un établissement pharmaceutique, alors qu'une société en charge de la production d'un principe actif est un établissement de production de matière première à usage pharmaceutique, et non un établissement pharmaceutique.

Remarquons également que suivant l'article **R5124-48-1,** les fabricants, dépositaires et grossistes-répartiteurs ne peuvent distribuer les médicaments qu'à d'autres entreprises ou organismes autorisés à les distribuer ou à des personnes habilitées à les dispenser.

1.2.2 DEFINITION DU ROLE DU PHARMACIEN RESPONSABLE

L'article **L.5124-2** précise que toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien appelé « Pharmacien Responsable ».

Ainsi, suivant l'article **L.5124-36 :**

L*e pharmacien responsable défini à l'article **R. 5124-34** assume les missions suivantes dans la mesure où elles correspondent aux activités de l'entreprise ou organisme dans lequel il exerce :*

1° Il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments, produits, objets ou articles concernés ainsi que les opérations de stockage correspondantes ;

2° Il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles ;

3° Il signe, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise ou organisme et toute autre demande liée aux activités qu'il organise et surveille ;

4° Il participe à l'élaboration du programme de recherches et d'études ;

5° Il a autorité sur les pharmaciens délégués et adjoints ; il donne son agrément à leur engagement et est consulté sur leur licenciement, sauf s'il s'agit d'un pharmacien chimiste des armées ;

6° Il désigne les pharmaciens délégués intérimaires ;

7° Il signale aux autres dirigeants de l'entreprise ou organisme tout obstacle ou limitation à l'exercice de ces attributions ;

*8° Il met en œuvre tous les moyens nécessaires en vue du respect des obligations prévues aux articles **R. 5124-48** et **R. 5124-48-1**.*

Dans le cas où un désaccord portant sur l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique oppose un organe de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance au Pharmacien Responsable, celui-ci en informe le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou, s'agissant des pharmaciens chimistes des armées, l'inspecteur technique des services pharmaceutiques et chimiques des armées, à charge pour celui-ci, si nécessaire, de saisir le directeur général de l'agence.

Le pharmacien responsable participe aux délibérations des organes de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance, ou à celles de tout autre organe ayant une charge exécutive, de l'entreprise ou de l'organisme, lorsque ces délibérations concernent ou peuvent affecter l'exercice des missions relevant de sa responsabilité et énumérées du 1° au 7° du présent article.

1.2.3 DEFINITION DES ACTIVITES DU PHARMACIEN

le Code de Santé Publique indique que certaines activités sont réservées aux pharmaciens. Pour cela, le monopole pharmaceutique est conservé en France et certains postes ne sont occupés que par des pharmaciens :

Aussi l'article **L4211-1** décrit l'ensemble des *activités réservées aux pharmaciens sauf les dérogations prévues aux articles du présent code :*

1° La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ;

2° La préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée, la préparation des produits destinés à l'entretien ou l'application des lentilles oculaires de contact ;

*3° La préparation des générateurs, trousses ou précurseurs mentionnés à l'article **L. 5121-1**;*

4° La vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ;

5° La vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret ;

6° La vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires ;

7° La vente au détail et toute dispensation au public des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge, c'est-à-dire de moins de quatre mois, dont les caractéristiques sont fixées par arrêté des ministres chargés de la consommation et de la santé ;

8° La vente au détail et toute dispensation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro destinés à être utilisés par le public.

9° La fabrication et la vente en gros des drogues simples et des substances chimiques destinées à la pharmacie sont libres à condition que ces produits ne soient jamais délivrés directement aux consommateurs pour l'usage pharmaceutique et sous réserve des règlements particuliers concernant certains d'entre eux.

Le législateur a ainsi voulu s'assurer à tous les niveaux, que le médicament, "ce produit pas comme les autres", ne serait pas détourné de son usage adéquat, cela sous la responsabilité et le contrôle de professionnels compétents

1.2.4 ROLE DE L'ORDRE DES PHARMACIENS

Pour satisfaire à l'ensemble de ces exigences réglementaires, on retrouve des pharmaciens tout au long de la chaine de fabrication et de distribution du médicament.

Pour être reconnus en tant que tel, ces professionnels de santé doivent être inscrits à un ordre spécifique.

Ainsi l'Ordre National des Pharmaciens regroupe tous les pharmaciens exerçant des responsabilités pharmaceutiques en France Métropole ou dans les départements et collectivités d'Outre-mer.

Ses principales missions sont citées dans **l'article L4231-1** du code de Santé Publique :

L'ordre national des pharmaciens a pour objet :

1° D'assurer le respect des devoirs professionnels ;

2° D'assurer la défense de l'honneur et de l'indépendance de la profession ;

3° De veiller à la compétence des pharmaciens ;

4° De contribuer à promouvoir la santé publique et la qualité des soins, notamment la sécurité des actes professionnels

Tous les secteurs d'activités pharmaceutiques où les pharmaciens doivent être présents sont représentés dans cet ordre. Ce dernier est organisé en un Conseil National et en sept sections gérées chacune par un Conseil Central. Chaque section représente un métier de la pharmacie, à l'exception des sections E et D telle que le représente la Figure 1~~Figure 1~~. (4)

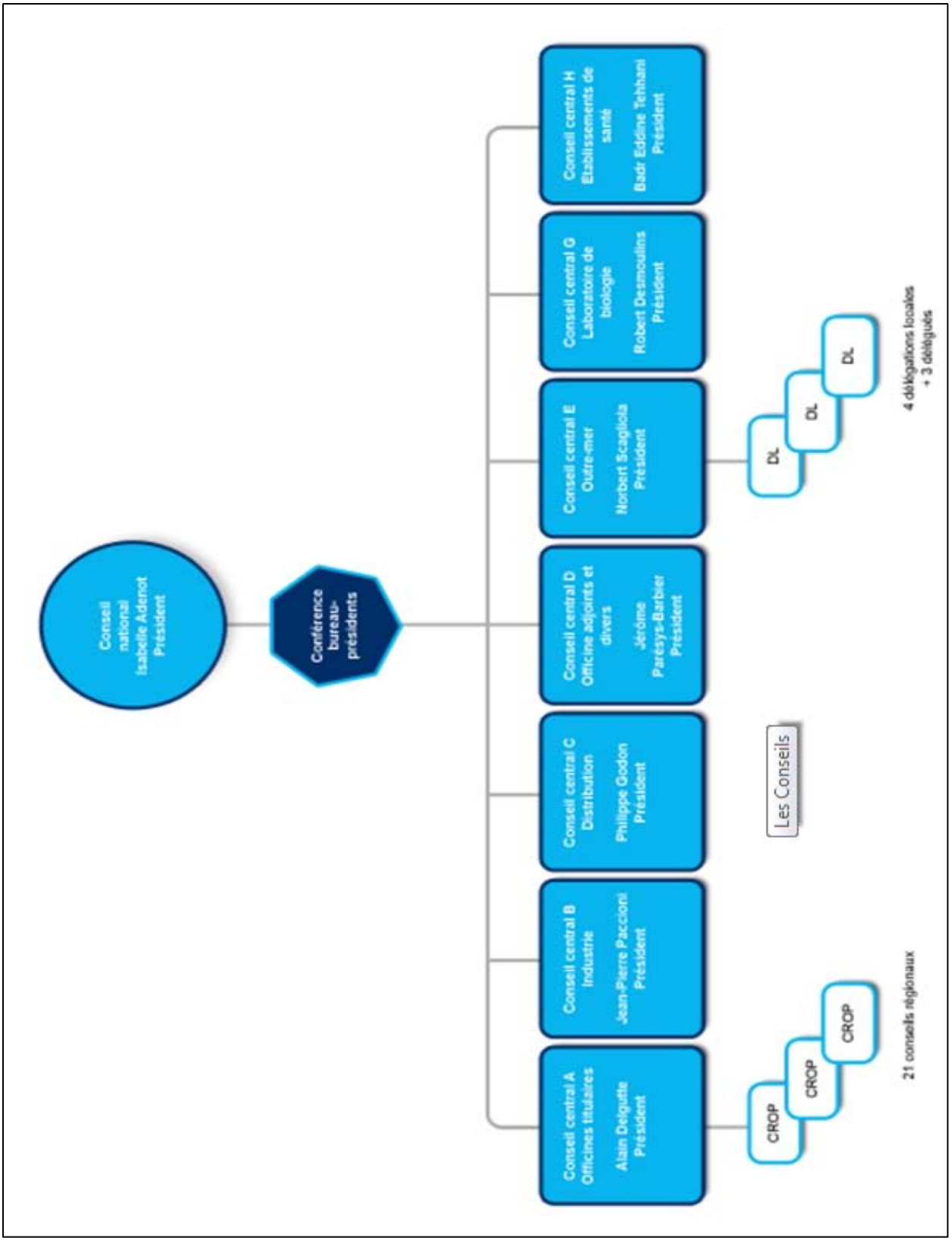


Figure 1 : Organigramme de l'ordre des Pharmaciens. (4)Le Pharmacien, un Professionnel au Cœur du Cycle de Vie du Médicament

Comme nous l'avons vu précédemment, toutes les étapes de la vie du médicament, de sa conception à sa fabrication en passant par sa distribution et enfin à sa dispensation au patient dans les officines ou les hôpitaux, sont sous la responsabilité d'un pharmacien.

En dehors de cette obligation légale, le pharmacien reste essentiellement connu comme le spécialiste du médicament que ce soit au sein d'une pharmacie d'officine, d'une pharmacie hospitalière ou de l'industrie pharmaceutique. Aussi, de par sa formation médicale et scientifique polyvalente, il intervient également dans d'autres secteurs comme la biologie médicale, la Santé Publique, la recherche ou l'enseignement.

Le pharmacien industriel exerce ses compétences dans la totalité des secteurs de l'industrie pharmaceutique, tel que le décrit la Figure 2.

On le retrouve ainsi dans les domaines de :

- Recherche et Développement (galénique, chimie analytique…),
- Production,
- Contrôle Qualité[5] (CQ)
- Assurance Qualité[6] (AQ),
- au sein du département des Affaires Réglementaires…

Outre ces domaines, il peut également s'occuper :

- des Essais Cliniques,
- du Marketing et des Ventes…

Au-delà des exigences réglementaires, le pharmacien peut apporter, de par sa formation, une expertise approfondie sur le médicament et les contraintes qui lui sont liées.

Omniprésent dans ce secteur particulier, le pharmacien est ainsi reconnu comme le garant du respect de la réglementation et de la Qualité des produits de santé, de leur conception, à leur utilisation.

Toutefois, outre dans le secteur pharmaceutique, le pharmacien industriel est également apprécié pour ses qualités dans l'industrie cosmétique, agro-alimentaire, ou dans certains secteurs de l'environnement… Il y valorise ses compétences sans que son diplôme soit une exigence réglementaire. Les pharmaciens permettent d'une part d'apporter leur qualification et leur expertise sur des domaines qui deviennent de plus en plus strict au niveau contrôle, qualité et conformité des produits et d'autre part, ils permettent de donner confiance aux clients sur la compréhension de leurs exigences. Ainsi, de plus en plus, sans aucune obligation légale, on peut voir une demande croissante d'embauche de pharmacien dans des établissements non pharmaceutiques pour lesquels les contraintes sont apparentées à celles du médicament. On retrouve également des pharmaciens chez des sous-traitants, non déclarés comme établissement pharmaceutique mais manipulant des produits de santé destinés à ces établissements.

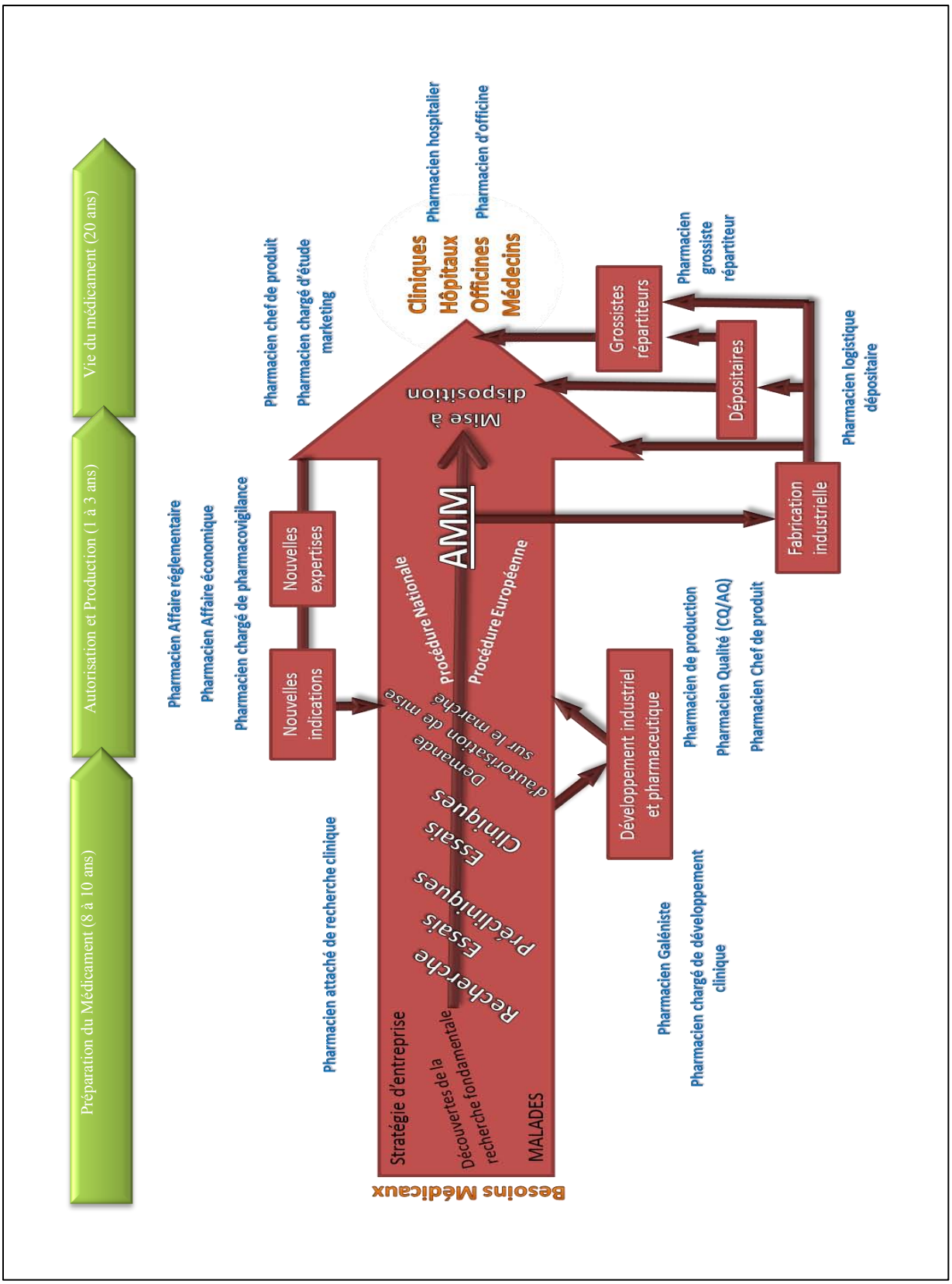


Figure 2 : Le Pharmacien dans le cycle de vie du médicament

2 La « Qualite » Pharmaceutique, un Concept, un Devoir, une Culture d'Entreprise

2.1 Definition Generique du Terme « Qualite »

Si on se réfère aux dictionnaires et référentiels, la qualité est définie ainsi :

Selon le dictionnaire Larousse, la Qualité est la « Manière d'être plus ou moins caractéristique. Ce qui fait qu'une chose est plus ou moins recommandable ». (5)

Plus précisément, selon la norme AFNOR ISO 8402 c'est « l'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites », suivant les attentes clients. (6)

Globalement, la qualité s'organise autour d'un ensemble cohérent d'actions, qu'une entreprise va mettre en place pour atteindre ses objectifs de satisfaction client.

2.2 La Qualite, une Preoccupation de Toujours ?

Les civilisations antiques se préoccupaient déjà de cette notion de Qualité. Par exemple :

- Les égyptiens mesuraient une perpendicularité exemplaire des blocs de pierre et leurs constructions ont pu traverser les âges.
- Les phéniciens coupaient la main de ceux qui réalisaient des produits non conforme
- Ou encore, en 1664, Colbert déclarait déjà que « *si nos fabriques s'imposaient à force de qualité supérieure de nos produits, les étrangers trouveraient avantages à se fournir en France et leur argent affluerait dans le royaume ».* (7)

En ce qui concerne la fabrication des produits de santé, avant le XXème siècle, il y avait peu ou pas de démarche qualité dans le monde pharmaceutique. Puis une période charnière entre 1890 et 1910 a fait émerger cette notion avec l'émergence d'industries de petites tailles (moins de 100 employés) issues des pharmacies familiales. Elles commencent à introduire la notion de contrôle qualité et de standardisation des procédés suite au développement progressif de la mécanisation et à un approfondissement des recherches cliniques.

Le premier exemple illustrant la nécessité d'un contrôle de la qualité est la découverte de l'« antitoxine » permettant de lutter contre la Diphtérie (la plus grande cause de mortalité infantile de cette époque). Si le bénéfice de cette découverte est évident, le risque encouru par le patient est tout aussi présent. Cette « antitoxine » est produite par culture biologique. Sa quantité efficace et sa voie d'administration par intraveineuse est délicate et sensible. Les nouveaux industriels se retrouvent alors face à des problèmes de pureté importants. Le challenge réside dans la production, dans de bonnes conditions et avec des spécifications bien définies, de suffisamment de sérum pour traiter des centaines d'enfants atteints tous les ans. C'est ainsi que les premières réglementations et contrôles des produits et de la délivrance se mettent en place en Europe. (8)

Dans un tout autre domaine, après la seconde guerre mondiale, le Japon a besoin de reconstruire son économie et de redonner confiance à ses clients. Il fut le premier à décider de faire de l'amélioration de la qualité un impératif national. A partir de 1970, cette initiative est devenue un succès, en particulier au niveau de l'automobile suivant de nouvelles méthodes telles que le « juste à temps », le Lean Management, les « KAISEN » ou encore les « 5 S »…

Ces dernières méthodes ont été appliquées notamment chez Toyota permettant au groupe de devenir leader dans son domaine en l'espace de 50 ans. L'entreprise automobile va ainsi démontrer qu'il n'y a pas nécessairement de compromis entre la productivité et la qualité. Elle va orienter sa philosophie vers le client suivant tout un principe de règle à appliquer quotidiennement afin de fournir au client la meilleure qualité de produit ou de service pour un coût minimum et avec un délai minimum. Cette philosophie va permettre de donner à l'entreprise le niveau de flexibilité nécessaire pour répondre au marché et réaliser des bénéfices par une réduction des coûts et une prospérité à long terme. (9)

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique se met peu à peu à employer ses outils de la qualité en complément de ses contraintes réglementaires propres dans un objectif d'amélioration de la qualité et des performances.

2.3 UNE EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION POUR UN ENGAGEMENT « QUALITE » ET POUR UNE CULTURE ETHIQUE PHARMACEUTIQUE

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique se présente comme un secteur soumis à une forte contrainte réglementaire. Celle-ci garantit un certain degré de sécurité des médicaments qui, en retour, se situent sur un marché protégé.

En dépit des scandales sanitaires qui font épisodiquement état des liaisons dangereuses entre l'industrie pharmaceutique et l'état, le niveau de garantie dans la fabrication et la commercialisation des produits pharmaceutique en France reste particulièrement élevé.

La fabrication de médicaments est historiquement une affaire de pharmaciens d'officines qui ont longtemps détenu le monopole de la préparation, de la vente des produits et de la détention des capitaux.

Au XIXe siècle, ce savoir-faire est associé à un diplôme qui devra garantir la sureté du médicament. Les acteurs industriels n'interviennent que dans la première moitié du XXe siècle en développant des modes de production fondés sur le machinisme. Dans un cadre juridique quasi inexistant, ils vont œuvrer auprès des autorités pour la reconnaissance de leurs « spécialités », fabriquées de manière industrielle. Cette démarche a été initiée par le recrutement en nombre de pharmaciens afin de bénéficier de leur culture du médicament et d'y apporter une crédibilité nécessaire à leur reconnaissance. Ces derniers définissent des modalités de contrôles standardisées caractéristiques de la production industrielle de masse. Il s'agit de faire valoir les avantages de ce type de fabrication sur celui de l'officine, en insistant sur la réduction des coûts permettant l'accès aux soins à l'ensemble de la société, et la meilleure fiabilité sanitaire et technique de spécialités fabriquées et contrôlées en séries. (8)

Les conséquences d'affaires sanitaires comme celle du Stalinon[7] en 1953 et celle du Thalidomide[8] en 1957 ont entrainé des changements réglementaires dans les essais précliniques et cliniques, ainsi que des modifications dans les règles de contrôle et d'autorisation des médicaments. Ce changement s'accompagne en 1967 d'une réforme qui instaure l'AMM, délivrée pour une période de 5 ans. Ses conditions d'obtention nécessitent de décrire précisément les procédés de fabrication et les installations. De plus, elles imposent de réaliser des analyses quantitatives et qualitatives que seule l'industrie est capable de mettre en œuvre de manière satisfaisante. D'autre part, cette réforme met fin au monopole des pharmaciens sur la propriété des firmes pharmaceutiques. Elles peuvent dorénavant appartenir à des « non-diplômés ».

Cette révolution ouvre ainsi la voie à des sources de financement diversifiées pour favoriser le développement industriel même si le pharmacien reste au cœur de tout acte pharmaceutique. Aussi, à partir des années 1970, pour conserver sa place au sein du secteur, les pharmaciens industriels s'octroient un rôle central dans les entreprises en définissant des protocoles de contrôle sophistiqués permettant d'encadrer la production. Les dispositifs qu'ils mettent en œuvre sont repris par l'administration qui institue en 1978 les Bonnes Pratiques de Fabrication. Ce texte reprend la gestion et le contrôle de la qualité, l'encadrement du personnel, la conformité des locaux et du matériel, la documentation et la production. Les contrôles multiples, bactériologiques, de toxicité, de conformation, etc., contribuent à complexifier le processus de fabrication et de distribution. L'application des BPF devient alors un prérequis à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments et la responsabilité de son application est confiée aux pharmaciens. Le statut primordial de la qualité dans le secteur pharmaceutique est entériné la même année. On constate alors que le contrôle de qualité est privilégié par rapport à la maitrise des activités de production.

La situation de l'industrie pharmaceutique se transforme encore dans les années 1990 sous l'effet de l'harmonisation des réglementations européennes, avec la création de l'Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament (*European Medicines Evaluation Agency*-EMEA[9]). En France, les missions pharmaceutiques sont réorganisées au sein de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (l'AFSSAPS). (10)

Puis, les années 2000 sont marquées par un mouvement d'externalisation de la production et de la recherche qui concerne l'ensemble des grands groupes pharmaceutiques. Ils revendent une partie de leurs sites de fabrication à des sociétés sous-traitantes dont les résultats dépendent plus de l'amélioration de la productivité et de la baisse des coûts de fabrication que de la qualité, alors requalifiée de « contraintes bureaucratiques ». Afin de conserver un niveau de qualité suffisant tout en répondant à une demande croissante de productivité et de maîtrise des coûts, les pharmaciens œuvrent localement pour redéfinir des standards plus souples. Ceux-ci doivent permettent à leur entreprise de prévoir un certain nombre d'aléas et de variations avec de nouvelles marges de manœuvre face aux demandes de la commission d'AMM. (10)

2.4 LA QUALITE DES MEDICAMENTS SOUS CONTROLE REGLEMENTAIRE

Comme nous venons de le voir, la réglementation pharmaceutique évolue progressivement pour rendre l'usage des médicaments de plus en plus sûr.

Aujourd'hui, le développement d'un nouveau médicament commence toujours par l'établissement de ses critères de qualité, grâce aux études de toxicologie et aux essais cliniques. Puis, lors de sa production en masse, le procédé de production doit être assez robuste pour garantir une qualité uniforme d'un lot à l'autre et dans le temps dans des limites bien précises.

Le système d'autorisation de mise sur le marché garantit que les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente, assurant leurs conformités avec les normes en vigueur en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité. Ces normes, les Bonnes Pratiques de Fabrication, sont opposables et sont applicables à tous les procédés de fabrication pharmaceutique, même ceux effectués en milieu hospitalier ou en vue de la préparation des médicaments destinés aux essais cliniques

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché». Les BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle. (11) :

- Un processus de fabrication déterminé et des étapes critiques validées;
- Des locaux, un stockage et un transport adaptés;
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié;
- Des installations suffisantes et qualifiées;
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés;
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot;
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des réclamations;
- Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application des BPF.

Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini. Par conséquent, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit répond aux spécifications définies, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué.

De nombreux changements associés aux BPF se sont aussi produits lors de ces dernières années avec l'entrée en vigueur de nouveaux référentiels tels les recommandations ICH. L'ICH a été mis en place dans une démarche d'homogénéisation des exigences internationales dès les années 80. Il était devenu difficile aux Industriels d'appliquer les contraintes pharmaceutiques locales de chaque pays, alors que le contexte de mondialisation devient de plus en plus présent. L'ICH permet ainsi de définir le niveau de qualité minimal requis pour les médicaments afin de garantir la sécurité des patients, quel que soit le lieu de fabrication et de stockage du médicament. (12)

La qualité d'un médicament revêt alors 2 aspects principaux, celui de répondre aux spécifications initialement définies, en cours de processus et sur le produit fini, mais également de maîtriser la Qualité et la robustesse du procédé utilisé. L'ensemble de ces aspects ne peuvent être remplis que par la mise en place d'une démarche qualité qui va gérer et contrôler chaque critère entrant et sortant tout au long de la chaine.

2.5 LA DEMARCHE QUALITE

Quel que soit son secteur d'activité, la mise en place d'une démarche qualité au sein d'une entreprise peut générer un avantage concurrentiel avec des objectifs de gain de productivité, de satisfaction client ou en réponse à une problématique de politique interne de groupe.

Une observation des pratiques du secteur montre que les moyens et les stratégies de mise en œuvre diffèrent selon l'activité et la culture des entreprises. Globalement, la démarche Qualité doit être abordée sous différents angles complémentaires pour être optimale.

Elle doit tout d'abord refléter un équilibre entre la satisfaction de l'entreprise et celle de ses clients comme l'illustre la Figure 3. Elle nécessite alors de définir dès le début les objectifs attendus pour chacune des parties.

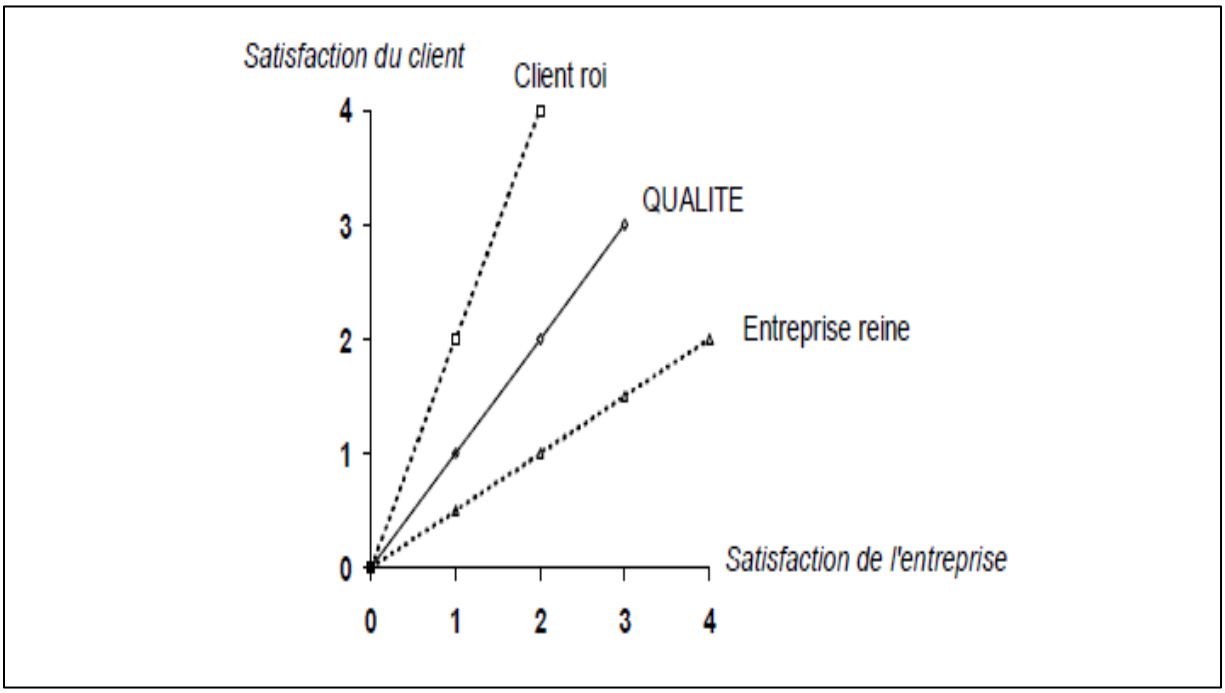


Figure 3 : Qualité et Satisfaction Globale (Interaction Client / Entreprise) (13)

Ensuite, la réflexion porte sur le moyen d'atteindre cette satisfaction au meilleur coût. Ainsi Figure 4 illustre qu'une qualité absolue (taux de conformité à 100%) peut devenir très coûteuse à l'instar de la non-qualité. Dans ce cas, il faut être attentif à la qualité requise et au risque engendré par la non-conformité.

Les exigences à cet égard ne seront, par exemple, pas les mêmes dans le cas de la préparation de solutions injectables (où la qualité optimum doit être proche du 100%) et dans la préparation de comprimés consommables par voie orale.

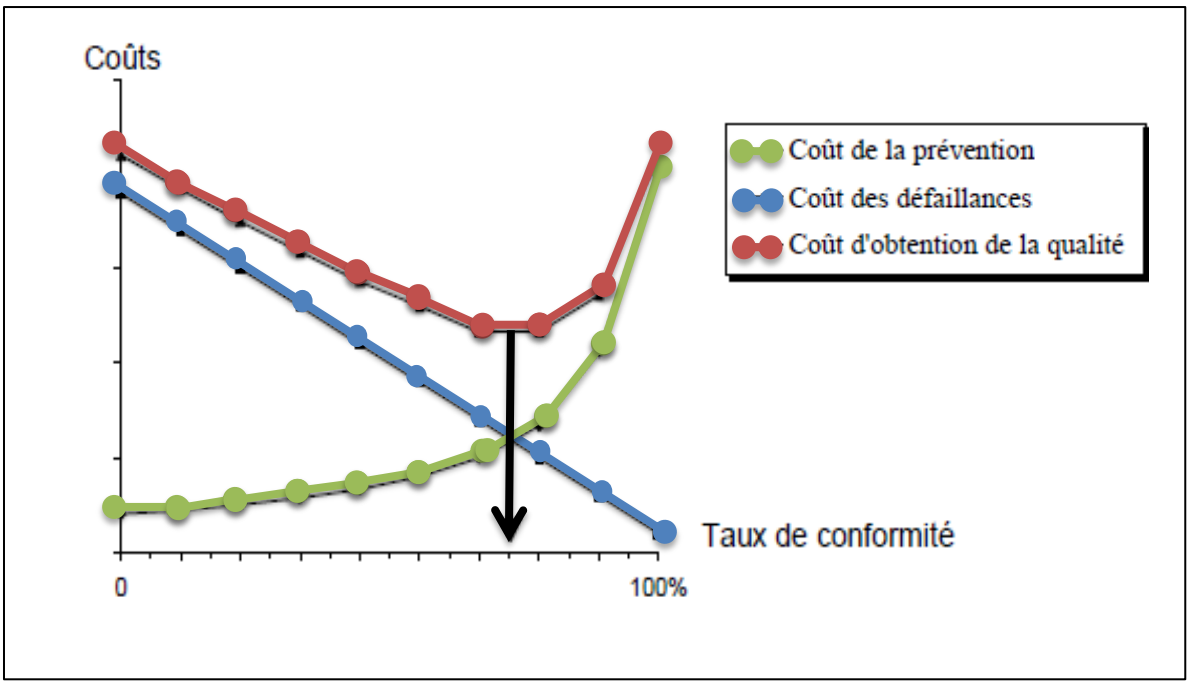


Figure 4 : Qualité et Coûts, définition de la qualité optimum (13)

Enfin, elle doit dépendre du marché du moment avec pour objectif de satisfaire le client plus que la concurrence telle que le montre la Figure 5. Cette démarche n'est donc pas figée et doit évoluer suivant les attentes des différents intervenants.

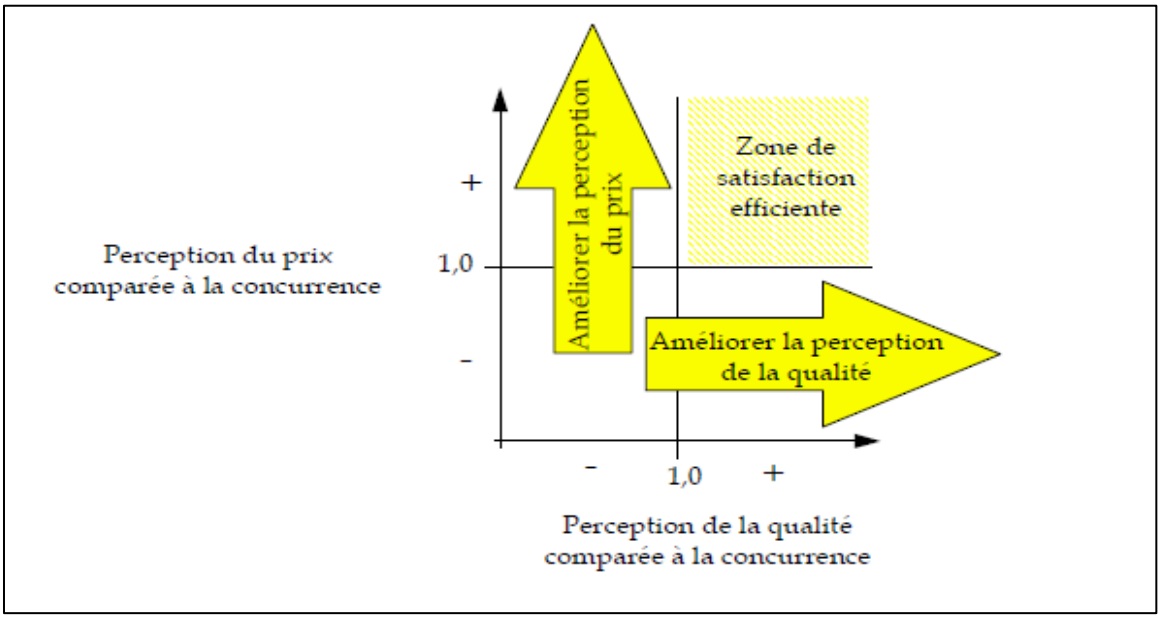


Figure 5 : Impact de la concurrence sur la Qualité (13)

Au niveau pharmaceutique, il est également possible d'explorer la qualité d'un point de vue réglementaire suivant les critères qui sont incontournables pour la qualité du produit (ex : stérilité d'un produit injectable) et les critères souhaitables (ex : respect des délais).

Quel que soit le point de vue abordé, le concept représentant la qualité le plus répandu est une boucle souvent décrite par la roue de Deming, aussi appelé cycle PDCA. Ce cycle est représenté en Figure 6. Il schématise les actions à suivre pour atteindre une qualité donnée et la faire évoluer selon ses exigences. Il résume ce que l'on appelle une « démarche qualité ». Cette démarche se caractérise par 4 étapes principales : Préparer son action (Plan), la réaliser (Do), en contrôler les résultats (Check) et l'améliorer (Action). Il suffit ensuite d'appliquer des actions en phase avec les objectifs de qualité initialement définis.

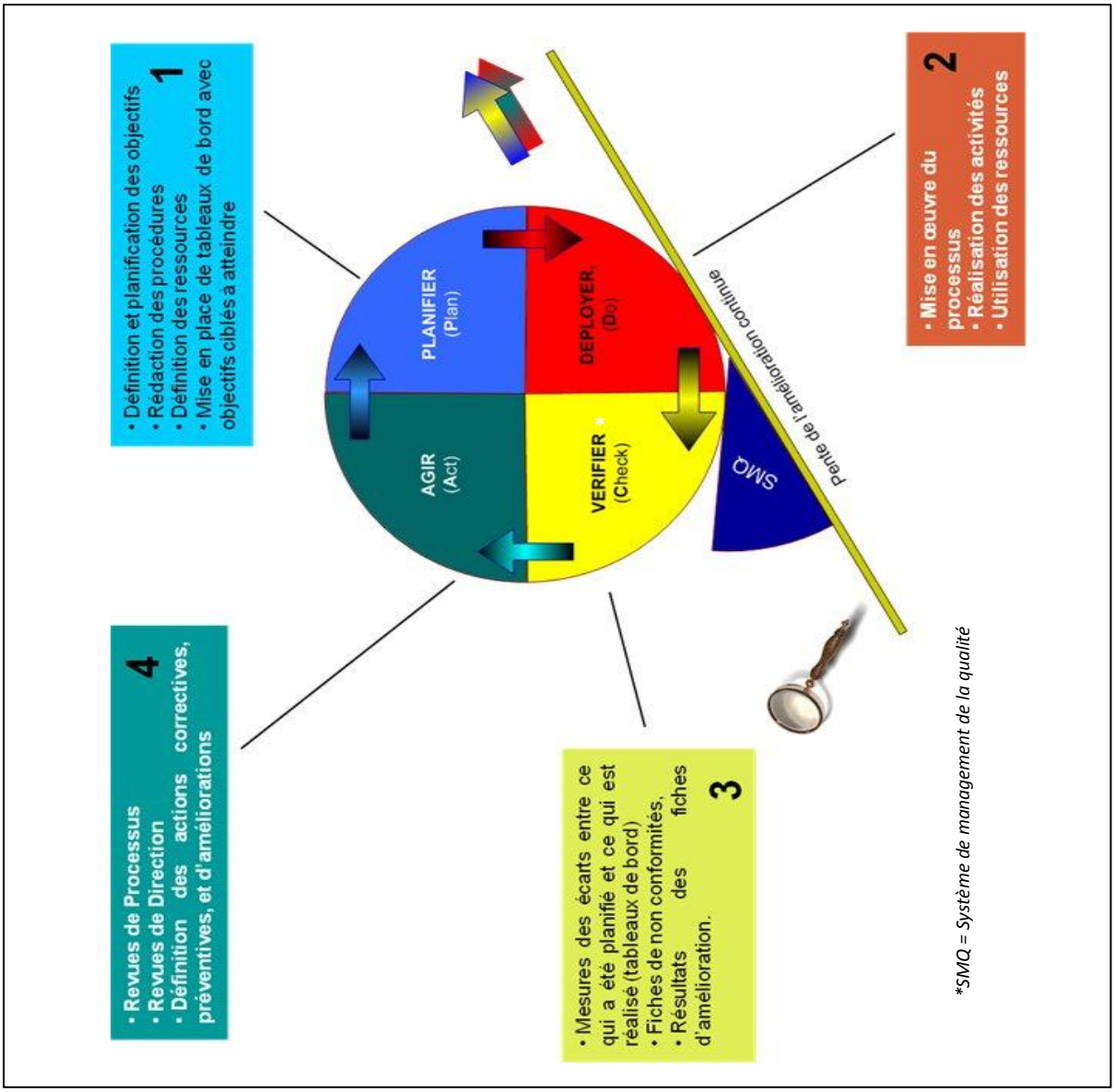


Figure 6 : Schématisation d'un cycle PDCA (14)

Toutefois, quelle que soit la démarche ou la méthodologie utilisée par l'entreprise, il est indispensable de respecter un certain nombre de principes fondamentaux tels que connaître impérativement et précisément les besoins et attentes du client et mesurer sa satisfaction, disposer d'un engagement de la direction, impliquer de manière participative le personnel de l'entreprise, mettre en place une approche orientée client, atteindre le niveau de qualité optimale et mesurer le retour sur investissement.

Une réflexion entre les intérêts de l'entreprise et ceux du client doit ainsi permettre d'établir le juste équilibre à atteindre entre la rentabilité, la productivité et la qualité afin de déterminer les objectifs de chacun. Un exemple de critères à prendre en compte dans une démarche qualité est présenté en Figure 7.

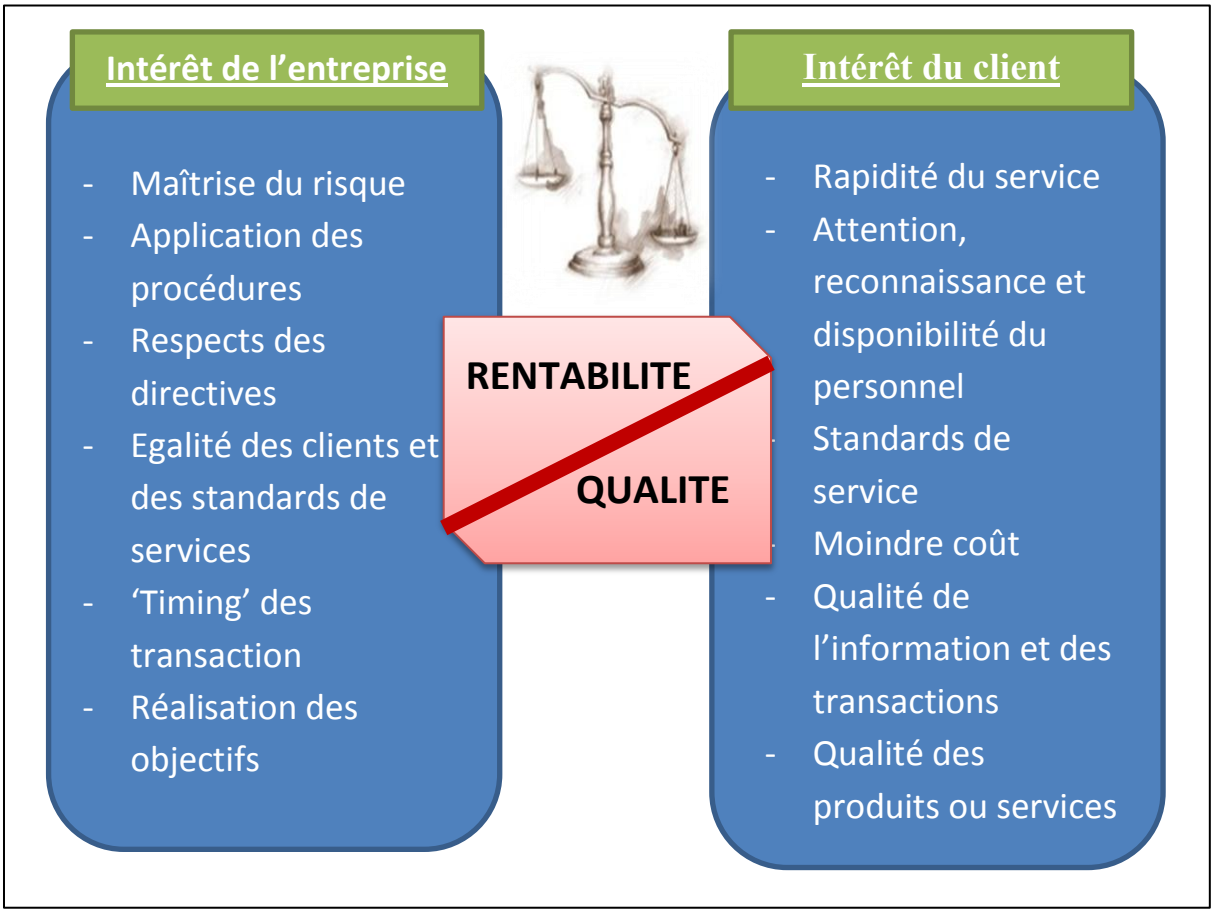


Figure 7 : Interaction Intérêt de l'entreprise/ Intérêt du client : Balance Qualité - Rentabilité

La prise en compte de ces facteurs clés est autant de critères pouvant amener à avoir une qualité optimum et ainsi générer un avantage concurrentiel pour une société. Et afin de gérer ce type de démarche, il est fortement recommandé qu'un service d'assurance qualité soit intégré à l'entreprise.

2.6 L'ASSURANCE QUALITE

Aujourd'hui, les industries pharmaceutiques intègrent une démarche qualité au cœur de leurs stratégies et de leurs préoccupations opérationnelles, mais la politique de mise en œuvre, les méthodes et les moyens utilisés restent très variables d'un acteur à l'autre selon son contexte, ses activités, son ambition et sa culture d'entreprise.

L'assurance qualité reste toutefois toujours composée de plusieurs facettes telles qu'elles sont illustrée dans la Figure 8.

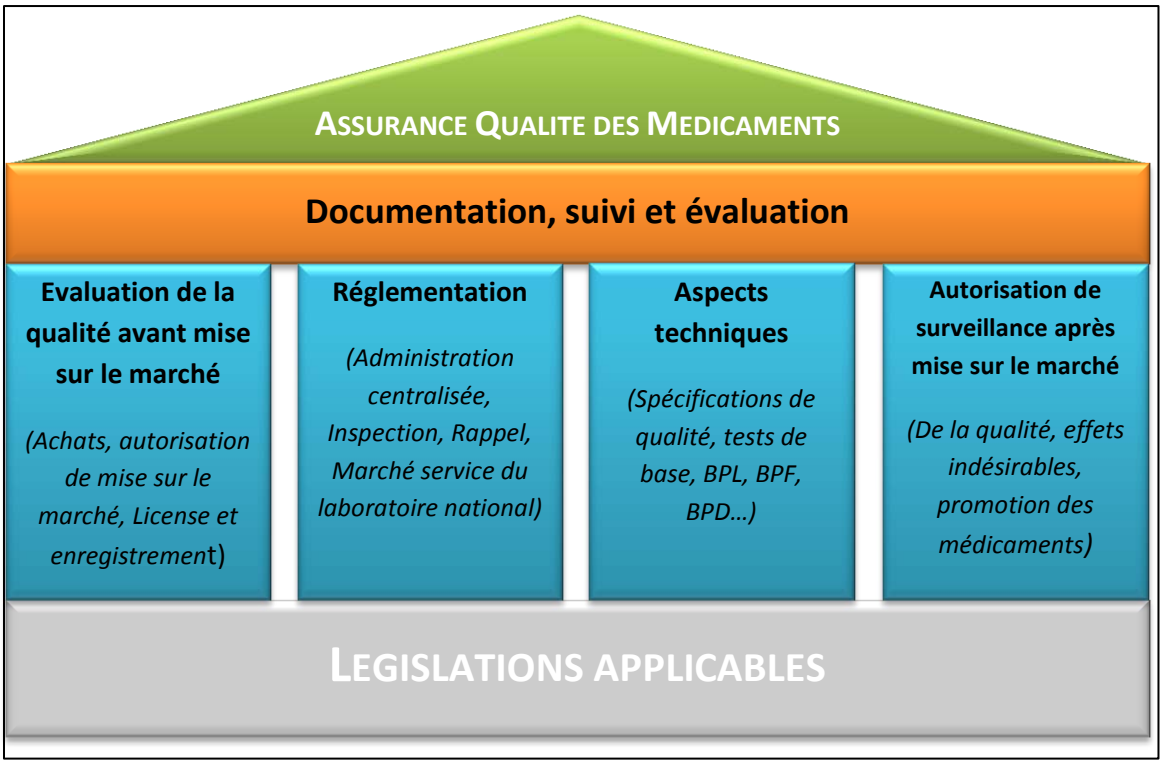


Figure 8 : Structure de l'Assurance Qualité des médicaments (15)

Globalement, elle intègre une démarche qui vise à donner la confiance appropriée au client que le produit ou le service fourni satisfera à ses besoins.

C'est une vaste notion qui couvre tous les éléments (individuels ou collectifs) qui influent sur la qualité d'un produit. L'assurance de la qualité des médicaments regroupe ainsi toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace et de qualité depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le patient. Elle comporte une dimension préventive et proactive ne se limitant pas à la correction des erreurs déjà commises. Son action est schématisée en Figure 9.

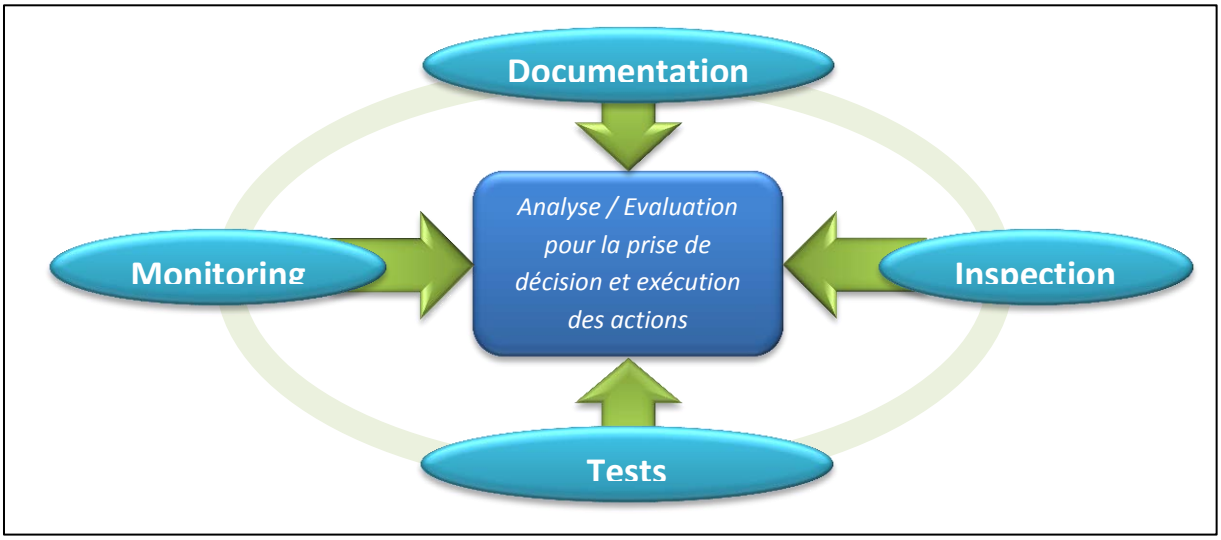


Figure 9 : Eléments d'Assurance Qualité pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques. (15)

Dans l'industrie pharmaceutique, l'assurance qualité a un rôle aussi bien dans la conception et le développement des médicaments, que dans l'acquisition des matières premières, l'importation et la fabrication industrielle des produits pharmaceutiques, ainsi que dans toutes les formes de distribution, y compris la vente de gros et de détail. Par conséquent, l'assurance de la qualité englobe toutes les bonnes pratiques (BPL, BPF, BPD…). Aussi, pour faciliter son action au sein de l'entreprise, dont les interactions sont multiples et complexes, il est alors conseillé de décomposer l'activité en sous-divisions plus facilement contrôlables. Ces sous-divisions sont communément appelé « processus » qui peuvent eux-mêmes être subdivisés si besoin.

2.7 La Notion de Processus

2.7.1 Definition

Suivant le Petit Robert, on appelle « processus » un ensemble de phénomène conçus comme actifs et organisés dans le temps (16).

Selon la norme NF EN ISO 9000:2005[10], un processus est un ensemble d'activités liées, qui transforme des éléments entrants en éléments sortants et définissant une procédure comme une manière spécifiée d'effectuer une activité. (17)

Un processus peut alors être schématisé comme la Figure 10 suivante.

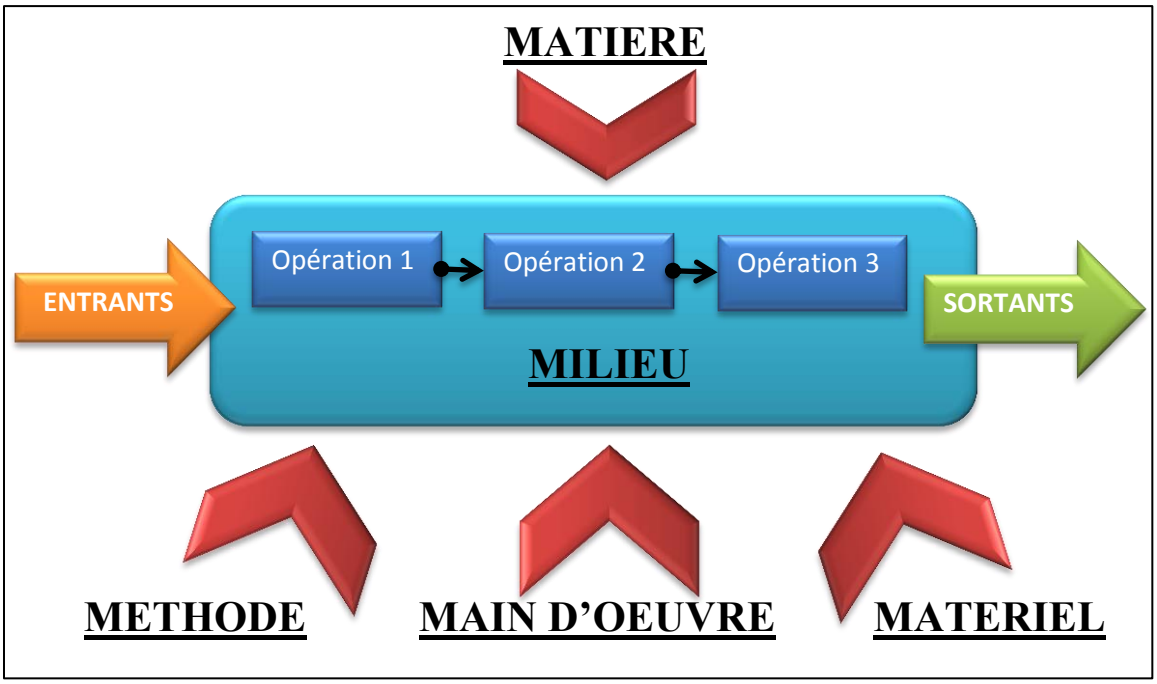


Figure 10 : Schématisation d'un processus (17)

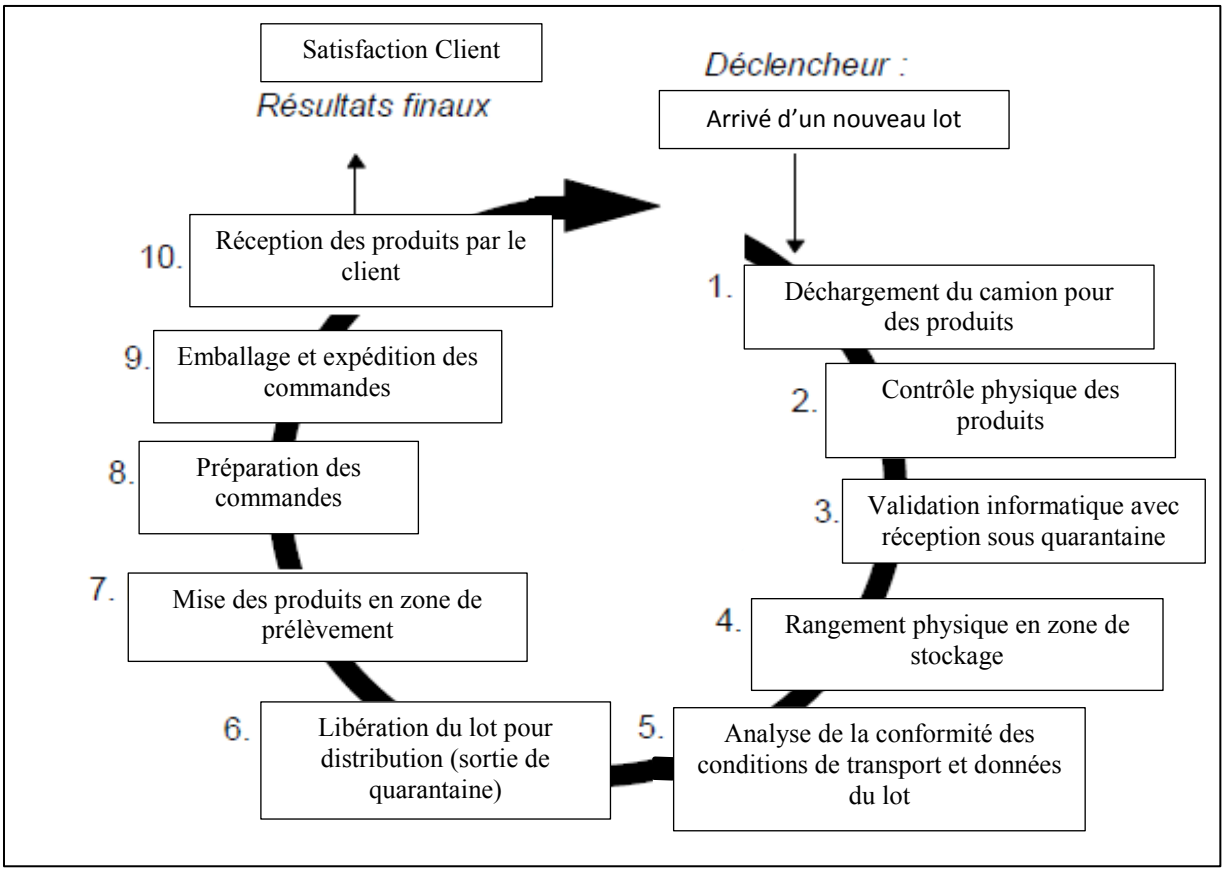


Figure 11 : Exemple d'un processus de distribution de produit pharmaceutique

Chaque processus peut ensuite être subdivisé en sous-unité avec chacune son élément déclencheur et son résultat final comme présenté dans l'exemple en Figure 11.

L'approche processus oblige à réfléchir aux finalités du processus en lui-même et à sa justification. Généralement, elle permet de remettre le client au centre des préoccupations de l'entreprise. C'est également un moyen de décloisonner l'entreprise et d'améliorer la communication : les différents services de l'entreprise deviennent clients et fournisseurs les uns et des autres. Ainsi, l'identification et la formalisation des processus de l'entreprise consistent à repérer les différentes «chaînes d'activité» concourant à un objectif commun.

Au final le cycle du médicament est tout une succession de processus imbriqués les uns dans les autres et dont la maîtrise est essentielle pour l'objectif final qu'est la sécurité du patient.

Comme exemple de processus, nous pouvons citer le processus de production qui se subdivise en un certain nombre de processus secondaires tels que le processus d'approvisionnement en matières premières, le processus d'extraction du principe actif, le processus de purification de celui-ci, le processus d'addition des excipients, le processus de conditionnement etc…

2.7.2 LES DIFFERENTS TYPES DE PROCESSUS

Le document FD X 50-176 publié par l'AFNOR[11] en octobre 2005 (18) définit globalement 3 familles de processus :

Les processus de réalisation qui correspondent à la réalisation du produit ou du service et correspondant ainsi à l'activité « métier » de l'organisation.

Les processus de support (appelés également processus de soutien) qui représentent une activité interne, généralement transversale, permettant d'assurer le bon fonctionnement de l'entreprise. Ils sont généralement transparents pour le client (bénéficiaire). Il peut s'agir par exemple de la gestion financière, de la gestion des ressources humaines, la formation, etc.

Les processus de management (appelés parfois processus de pilotage) qui correspondent à la détermination d'une politique et d'une stratégie pour l'organisation et au pilotage des actions mises en œuvre pour atteindre ses objectifs.

2.7.3 LE MANAGEMENT DE LA QUALITE PAR LES PROCESSUS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Ce type de management décompose l'activité en processus et les met sous contrôle afin de les faire concorder avec les objectifs définis.

Le but des premières étapes est d'apprécier la qualité des résultats finaux. Les étapes suivantes sont consacrées à l'analyse des dysfonctionnements, au diagnostic des causes et à la recherche des solutions.

Les solutions et leurs effets, avec les nouveaux résultats finaux, seront mesurés dans la perspective de l'amélioration continue telle que le décrit la Figure 12

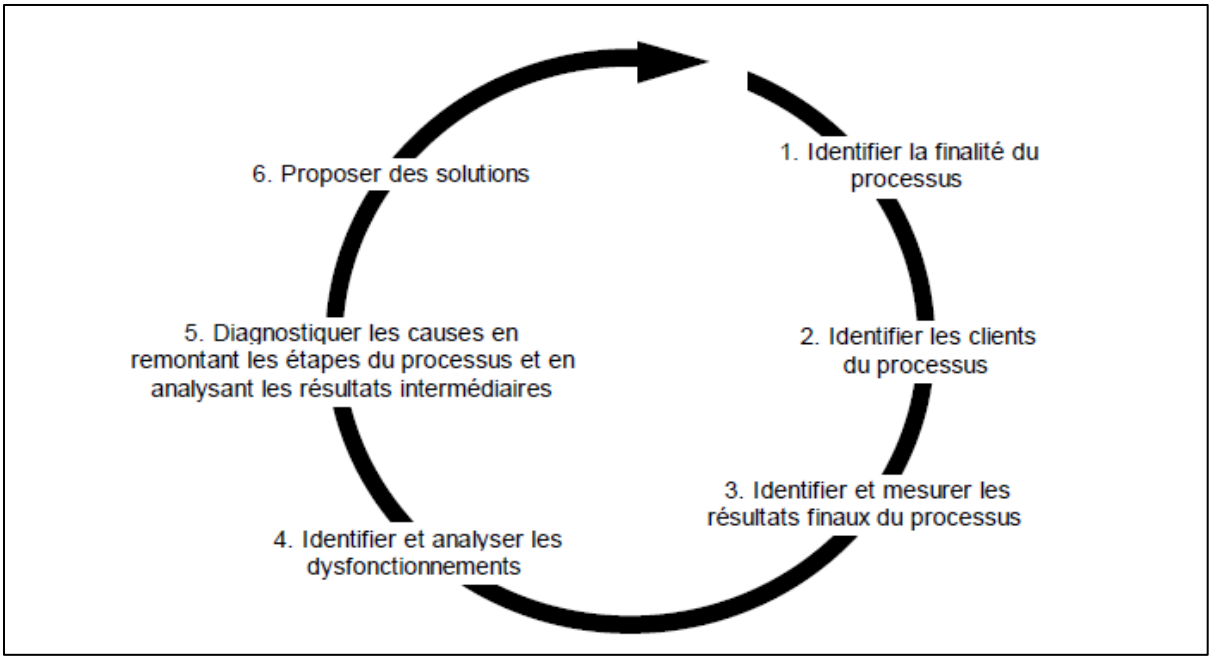


Figure 12 : Schématisation d'un processus d'amélioration continue

Ensuite, il est possible de s'intéresser aux interactions entre les différents processus. Pour cela, il faut nécessairement passer par les étapes suivantes :

- Définition et formalisation des objectifs stratégiques de l'entreprise,
- Analyse des processus existants dans l'entreprise,
- Identification, pour chaque processus, des éléments entrants et des produits de sortie,
- Détermination des interactions entre les processus,
- Formalisation de critères de performances (indicateurs de performances) pour chaque processus,
- Mesure des performances des processus actuels,
- Suggestion de modification des processus existants,
- Proposition de nouveaux processus,
- Déploiement et mise en œuvre des propositions de modification,
- Mesure des nouvelles performances
- Analyser et Vérifier l'efficacité de l'amélioration étudiée avant de la pérenniser ou d'entrer dans une nouvelle phase d'amélioration continue.

Il faut retenir que la finalité d'un processus est la raison d'être de celui-ci. Elle pourra ensuite être déclinée en buts et en objectifs opérationnels. La définition de la finalité est concomitante à l'identification des clients du processus.

D'où, la définition claire de la finalité et des clients du processus permet entre autre de définir les résultats attendus et des indicateurs auxquels il convient de s'intéresser dans la perspective de l'amélioration continue de la qualité.

CHAPITRE 2

UTILISATION DE L'AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE POUR UNE AMELIORATION DE LA PERFORMANCE

Nous avons vu que la qualité était essentielle et obligatoire dans l'industrie pharmaceutique. De nombreux outils et recommandations existent aujourd'hui pour la mise en œuvre d'un système qualité cohérent. Toutefois, face aux contraintes de réduction des coûts auxquelles font face les industriels, il est nécessaire aujourd'hui d'appliquer une démarche qualité non plus seulement efficace mais efficiente. En effet, les outils qualité et d'amélioration continue présentent un intérêt non négligeable tant pour garantir la conformité réglementaire que la performance opérationnelle.

L'industrie du médicament, jusque-là davantage focalisée sur la qualité des produits et de ses procédés, intègre peu à peu une gestion de la qualité opérationnelle, c'est-à-dire une maitrise qualité de toutes les activités et de l'environnement gravitant autour de la production

Ainsi au travers de ce chapitre nous allons voir d'une part ce qui est attendu d'un point de vue réglementaire puis un exemple de techniques d'améliorations de la qualité visant une excellence opérationnelle pour une amélioration des performances.

1 LES BONNES PRATIQUES : UNE OBLIGATION LEGALE EN FRANCE

Aujourd'hui l'industriel pharmaceutique se doit de libérer pour mise sur le marché des médicaments conformes aux spécifications et qui aident à améliorer et prolonger la vie humaine. Ceci, dans le respect des exigences requises par la réglementation et des besoins exprimés par les clients.

Il faut toutefois noter que ces clients peuvent être de plusieurs types et que chacun n'a pas les mêmes attentes. Par exemple :

- Les agences réglementaires contrôlent la conformité à la réglementation ou s'assurent qu'un nouveau médicament apporte une réelle avancée par rapport aux produits déjà sur le marché.
- Les distributeurs quant à eux attendent un certain rapport qualité/prix.
- Les prescripteurs s'attachent plutôt à l'efficacité du produit et au rapport bénéfices/risques.
- Bien entendu les patients vont évaluer la qualité du produit via par exemple sa facilité d'emploi ou son goût du produit.
- Enfin il ne faut pas oublier les clients internes à la société qui peuvent être à la fois client d'un premier processus et fournisseur d'un second. Leurs attentes pourront se porter alors plutôt sur l'environnement de travail par exemple.

Comme vu dans le chapitre précédent, en France, la réglementation repose sur un texte précis : le Code de Santé Publique. Ce code impose aux industriels l'application des Bonnes Pratiques dans la réalisation de leurs activités pharmaceutiques. Celles-ci sont édictées au niveau européen, puis transposées et contrôlées au niveau national par l'ANSM. Toutes les unités de production impliquées dans le processus de fabrication et de distribution des médicaments doivent respecter ces recommandations et sont régulièrement inspectées par les autorités compétentes.

1.1 CE QUE DEMANDENT LES BONNES PRATIQUES (19)

Les Bonnes Pratiques s'appliquent aussi bien aux produits pharmaceutiques, qu'aux produits radio pharmaceutiques, biologiques et vétérinaires. Elles visent à garantir la sécurité du patient auquel le médicament sera administré.

A partir de l'introduction des Bonnes Pratiques de Fabrication, l'industrie pharmaceutique se situe à un haut niveau d'assurance de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Pour s'assurer de leur conformité avec les normes communément admises de sécurité, de qualité et d'efficacité, un système d'autorisation de mise sur le marché des médicaments garantit que tous les médicaments commercialisés ont été évalués par une autorité compétente.

De même, un système d'autorisation de fabrication et/ou de distribution garantit que les médicaments autorisés ne sont manipulés que par des établissements titulaires d'une autorisation et dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation.

Globalement, le principal but des Bonnes Pratiques est de maitriser les processus de fabrication dans leur ensemble, notamment de limiter les risques les risques de contamination croisée des produits (par un autre produit, ou un contaminant interne et externe), ainsi que les risques de confusion (via des étiquetages appropriés et de l'identification des composants). Elles insistent particulièrement sur les pratiques d'hygiène et d'organisation qui doivent être mises en place à tous les niveaux.

Afin de couvrir ces risques au maximum, les Bonnes Pratiques couvrent l'ensemble du procédé de préparation, fabrication et de distribution. Lorsqu'on détaille un peu plus le contenu, on se rend compte que le principal axe directeur du document concerne la qualité du produit et du procédé et ne s'attarde pas sur l'environnement de travail.

Globalement, dans l'utilisation courante, il est possible de résumer ces Bonnes Pratiques en 10 grands principes, repris ci-après.

1.2 LES 10 GRANDS PRINCIPES DES BONNES PRATIQUES ET LES "5M" (20)

TRACABILITE :
Faire ce qui est écrit et écrire ce qui est fait

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

VALIDATION : *Valider et maintenir valider*

4. PROUVER que nos systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
5. INTÉGRER les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
6. EFFECTUER LA MAINTENANCE des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.

FORMATION

7. DÉVELOPPER ET DÉMONTRER clairement les compétences au poste de travail.

HYGIENE

8. PROTÉGER les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.

CONTRÔLE : *Analyser et auditer*

9. CONSTRUIRE LA QUALITÉ dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage…
10. PLANIFIER et EFFECTUER régulièrement des AUDITS afin d'assurer conformité au BPF et efficacité du système qualité et permettre son amélioration.

➔ Ces principes sont souvent résumés autour des "5M".

La méthode des 5M est communément utilisée afin de faciliter l'identification des causes et discerner plus facilement les défaillances ayant un impact direct sur la qualité attendue. Par extrapolation, cet outil peut être utilisé dans d'autres circonstances afin de balayer l'ensemble des éléments entrants qui peuvent influencer un processus donné. Cet outil peut ainsi être utilisé pour aider à l'application des Bonnes Pratiques et à avoir une bonne maîtrise de la Qualité. Puis en cas de défaillance, aider à l'identification des causes pour la mise en place d'action correctives et/ou préventives.

La méthode 5M se compose typiquement en 5 arêtes de poisson comme schématisé en Erreur ! Source du renvoi introuvable.~~Figure 13~~, auquel il est possible d'en rajouter 2 si nécessaire:

- Matériel (identifié, entretenu, nettoyé, qualifié...)
- Méthodes (disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées...)
- Main-d'œuvre (formée et habilitée au poste de travail)
- Matières (identifiées, contrôlées...)
- Milieu (infrastructures de production qualifiées ...)
- *(Mesure)*
- *(Management)*

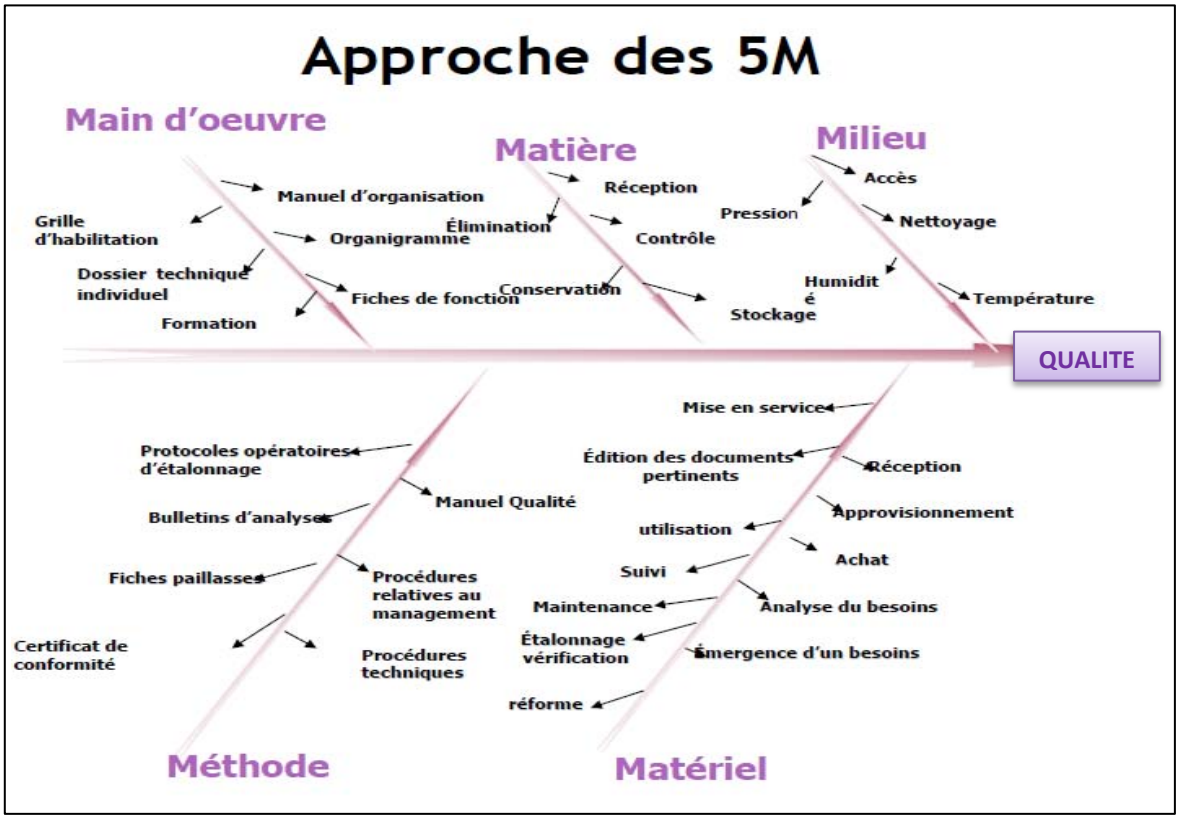


Figure 13 : Approche des 5 M appliquée à la lecture des BPF

1.3 LA QUALITE MANAGEE SUIVANT LES BONNES PRATIQUES

Quel que soit le type de gestion choisi, un système qualité doit toujours inclure une organisation, des procédures et des ressources.

L'assurance qualité doit être garante que les produits sont fabriqués, contrôlés et distribués de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. Les exigences de base des Bonnes Pratiques sont les suivantes:

- Tout procédé ayant un impact sur la qualité du produit doit être clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience,
- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes doivent être validées ;
- Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF doivent être fournis, y compris :
    - Un personnel qualifié et formé de façon appropriée
    - Des locaux convenables et suffisamment spacieux,
    - Du matériel et des services adéquats,
    - Des produits, récipients et étiquettes corrects,
    - Des procédures et instructions de travail efficaces et approuvées,
    - Un stockage et des moyens de transport appropriés ;

- Les instructions et les procédures doivent être rédigées dans un style approprié et utiliser un vocabulaire clair et sans ambiguïté. Les opérateurs doivent alors recevoir une formation afin de mettre correctement en œuvre ces procédures
- Des relevés doivent être établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication, afin de prouver que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement et quantitativement le produit obtenu est conforme à ses spécifications.
- Toute déviation significative doit être enregistrée de façon détaillée et examinée. Toute modification ou erreur doit être justifiée, datée et visée.
- Des dossiers de fabrication et notamment de distribution (commerce en gros) doivent être établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles.
- Un système de rappel doit être défini, rapidement et facilement applicable pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit
- Les réclamations concernant les produits commercialisés doivent être examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne le produit défectueux lui-même mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

Il faut noter que ces lignes directrices ne couvrent ni les aspects de sécurité du personnel travaillant dans les sites de production, ni les aspects de la protection de l'environnement.

Chacun de ces aspects est traité dans des textes réglementaires spécifiques non pharmaceutiques mais peuvent également être inclus dans la gestion de la qualité.

1.4 UNE PUBLICATION PAR L'EUROPE MAIS AVEC DES SPECIFICITES FRANÇAISES

Bien que le texte soit européen, certaines particularités restent typiquement Françaises. Une étude menée par le LEEM et publiée en octobre 2012 avance que ces spécificités sont des atouts pour le marché français. (21)

Alors que dans les autres pays, un établissement doit être sous la responsabilité d'une « Qualified Person », en France cette personne se doit d'être en plus un Pharmacien.

Aussi, selon l'étude, le statut de pharmacien responsable, obligation uniquement française, est un fort élément de qualité et d'attractivité : 77 % des répondants à l'étude du LEEM relient qualité avec efficacité de cette supervision pharmaceutique dans tous les domaines d'activité (recherche et développement, fabrication, distribution, commercialisation et suivi des médicaments).

Ils sont 83% à souligner l'avance de la France sur l'Europe due au rôle primordial du pharmacien responsable et 70% à défendre le maintien de ce statut.

Ensuite, l'organisation du système de retrait des médicaments reste plus performante en France qu'ailleurs pour 91 % des personnes interrogées : le développement de nouvelles modalités d'information permettant d'alerter très précocement les grossistes et les pharmaciens d'officine à propos d'un défaut sur un médicament permet de garantir le retrait rapide du marché des médicaments potentiellement dangereux.

Enfin, on trouve dans cette étude que la France est considérée comme en avance (pour 75 % du panel interrogé) par le management environnemental. L'engagement vers des certifications aux normes environnementales et vers la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement font partie intégrante de la qualité et participent à l'attractivité de la France (69 %). Ces éléments peuvent être considérés comme un atout majeur pour notre pays à moyen terme.

Aussi performant que soit le système français, il ne faut toutefois pas oublier que chaque organisation possède sa propre réglementation. Ces réglementations doivent être également suivies en cas d'exportation vers ces destinations. Par exemple, aux USA, la FDA reconnaît les cGMP (current Good Manufacturing Practices), variante internationale des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Dans un contexte international où un laboratoire peut produire et exporter dans différents pays, une volonté d'harmoniser les règles et pratiques s'est alors peu à peu développer. Ainsi, d'autres textes ont été créés en collaboration internationale et tendent à remplacer peu à peu les BPF, dans un système qualité plus large visant à intégrer la qualité dès la conception, à maitriser les risques et à promouvoir un système d'amélioration continue.

2 Les Nouveaux Concepts de Gestion de la Qualite Pharmaceutique : les ICH Q8, Q9 et Q10

On assiste depuis une décennie à un effort d'harmonisation de réglementation pharmaceutique. Le moteur de cet effort d'harmonisation est la nécessité d'améliorer la disponibilité des produits pharmaceutiques tout en répondant aux pressions du commerce international et en offrant des règles techniques suffisamment complètes et uniformisées relatives à l'innocuité, à la qualité et à l'efficacité des médicaments. (22)

2.1 Une Volonte Internationale de Faire Evoluer la Reglementation Pharmaceutique vers une Harmonisation Generale

La Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme aussi appelée « *International Conference on harmonisation* » (ICH) a été créée en 1990, suite à une initiative associant les autorités de réglementation européennes, américaines et asiatiques et les laboratoires pharmaceutiques (23)

Son principal objectif était initialement de constituer un forum de discussions constructives sur les différences constatées entre les différentes réglementations imposées pour l'homologation des nouvelles molécules chimiques. Le but était de parvenir à une meilleure harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques et parvenir à une plus grande efficacité dans la mise au point des médicaments dans le monde; tout en limitant les études redondantes.

Cette harmonisation permet une normalisation des dossiers d'AMM dans le cadre de demande conjointe sur plusieurs pays avec une diminution du nombre d'essais à faire.

Pour mener à bien ce projet unique d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments, cette institution réunit les autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des États-Unis. Au total, six institutions sont habilitées à voter au Comité directeur de l'ICH :

- *la Commission européenne et l'EFPIA* (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations/Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques);
- *le Ministère japonais de la Santé et des affaires sociales et la JPMA* (Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association/Association japonaise des fabricants pharmaceutiques);
- *et enfin la FDA* (US Food and Drug Administration/Administration des Etats-Unis chargée des aliments et des médicaments) *et la PhRMA* (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America /Association américaine de la Recherche et de la Fabrication pharmaceutiques).

Trois autres institutions siègent en qualité d'observateurs au Comité directeur de l'ICH :

- L'OMS,
- Le Ministère canadien de la Santé
- et l'AELE (Association européenne de libre-échange)

Au début des années 2000, le Comité de pilotage de l'ICH perçut la nécessité de définir une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Elle devrait reposer davantage sur une assise scientifique solide et la gestion du risque, ainsi que sur un système de gestion de la qualité approprié. Ainsi, des normes ont été élaborées introduisant le concept de gestion de la qualité dès la conception et le développement du médicament (l'ICH Q8), la gestion du risque lors de la fabrication du médicament (l'ICH Q9), et plus récemment l'organisation du système qualité pharmaceutique (l'ICH Q10) pour un management global de la qualité. (24)

Alors que certaines normes ICH sont déjà opposables (comme par exemple l'ICH Q7 : *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredient*, qui a été intégré à la partie II des Bonnes Pratiques de Fabrication (11)), ces trois dernières guidances ne sont pas encore obligatoires, mais en cours d'intégration dans les bonnes pratiques de fabrication européennes (GMP) et en cours de mise en œuvre par les entreprises pharmaceutiques. Le développement de ces moyens de gestion globale de la qualité et de la maîtrise des risques signe la volonté politique de garantir la sécurité du médicament en France et en Europe.

Toutefois, il est important de noter que si les grandes firmes pharmaceutiques, représentant environ 80% de la production mondiale, ne trouvent aucun souci à appliquer les normes ICH pour commercialiser leurs produits et développer d'autres molécules dans le monde entier, les petites structures et l'industrie pharmaceutique des pays en développement auront du mal à respecter des normes maximalistes dont l'application demande des coûts élevés.

2.2 L'ICH Q8 (*PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT*) (24)

L'ICH Q8 a permis de préciser le type d'informations nécessaires aux dossiers d'enregistrements pour démontrer la connaissance des facteurs ayant un impact sur la qualité du produit. De même, les notions de Qualité par Conception, Espace de Conception et de Technologie Analytique des Procédés ont ainsi vu le jour.

- ***APPORT DE L'ICH Q8 :***

L'élaboration du niveau de qualité se fait au moment de la phase de conception / développement.

La Qualité par conception (ou *Quality by Design* - QbD) est une approche systématique de développement qui met l'accent sur le produit, la compréhension et la maitrise du procédé, fondée sur une assise scientifique et sur la gestion du risque qualité.

Cette approche permet d'identifier comment les « Attributs Qualité Produit » sont influencés par la mise en œuvre du process. Elle repose sur la culture scientifique et la gestion qualité et nécessite une approche multidisciplinaire.

Pour cela, on commence par définir un Profil Qualité cible du produit (ou *Quality Target Product Profile – QTPP*) tel que le schématise la Figure 14. On résume les caractéristiques « Qualité » du médicament qui devront être atteintes pour assurer le niveau de qualité requis.

On définit ensuite des « Attributs Qualité Critiques » du produit (*Critical Quality Attributs - CQA*). Un attribut qualité critique est une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit demeurer dans des limites pour assurer le niveau de qualité requis pour le produit (exemples : teneur, dissolution ou désagrégation, teneur en eau si hydrolyse, polymorphisme…). Ces attributs doivent servir de base pour les spécifications.

On définit ensuite des « Attributs Critiques de Formulation » du produit (*Critical Formulation attributs – CFP*) de la même façon.

Ensuite on va identifier les « Paramètres Critiques du Procédé » (*Critical Process Parameter - CPP*). Un paramètre du procédé dont la variabilité a un impact direct sur un attribut qualité. De ce fait il nécessite d'être contrôlé pour s'assurer que le procédé conduit bien au niveau de qualité attendu. Un paramètre critique du procédé reste critique même s'il est maitrisé (Exemples : pour une opération de fabrication : temps de séchage, Pour des composants : API, Excipients, conditionnement, Pour du contrôle : des méthodes analytiques…).

L'Espace de Conception (*Design space*) est un espace multidimensionnel à l'intérieur duquel chaque paramètre peut varier en préservant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. De nombreux modèles sont possibles mais chaque cas est un cas particulier (Approches statistiques, probabilités,…). Cet espace de Conception permet de déterminer la robustesse d'un procédé, la capacité de ce procédé à absorber les variations de certains paramètres sans avoir une influence sur le résultat du processus et de sa qualité.

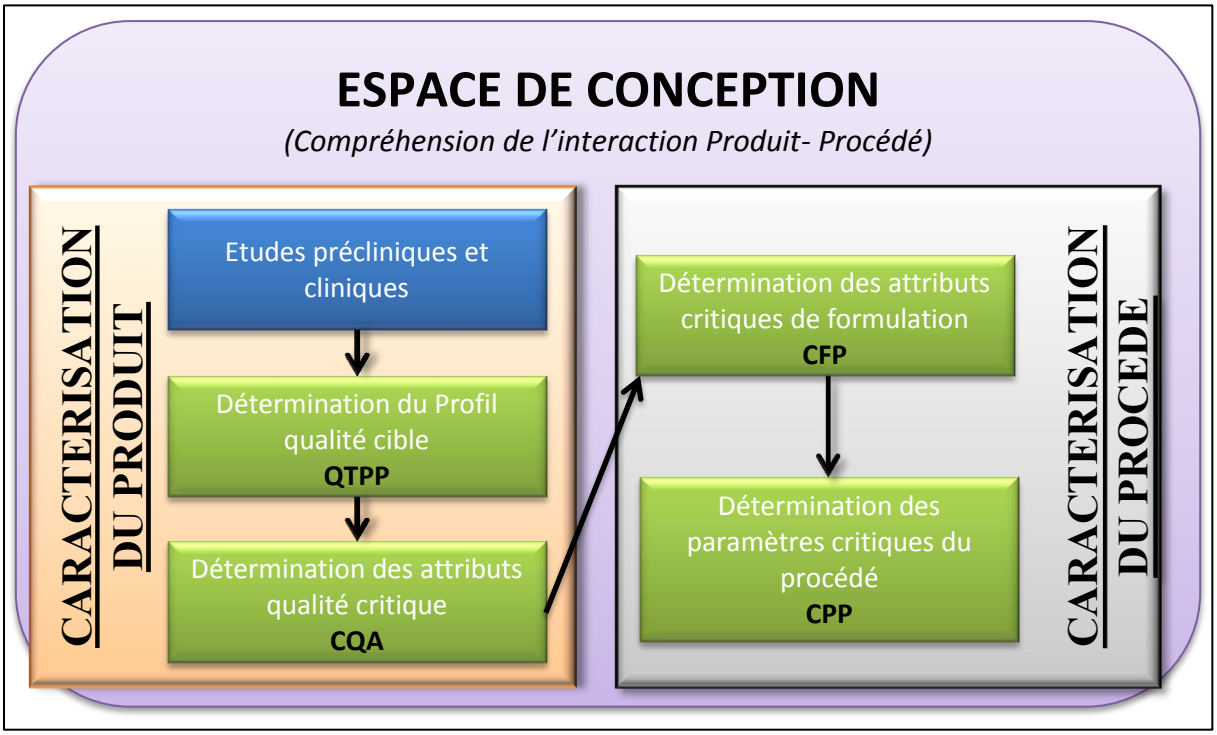


Figure 14 : Détermination d'un espace de conception

2.3 L'ICH Q9 (Quality Risk Management) (24)

A partir des résultats obtenus précédemment avec l'ICH Q8, l'ICH Q9 décrit le management du risque et des exemples d'outils possibles pour cette évaluation, qu'elle soit prospective ou réactive comme le décrit la Figure 15.

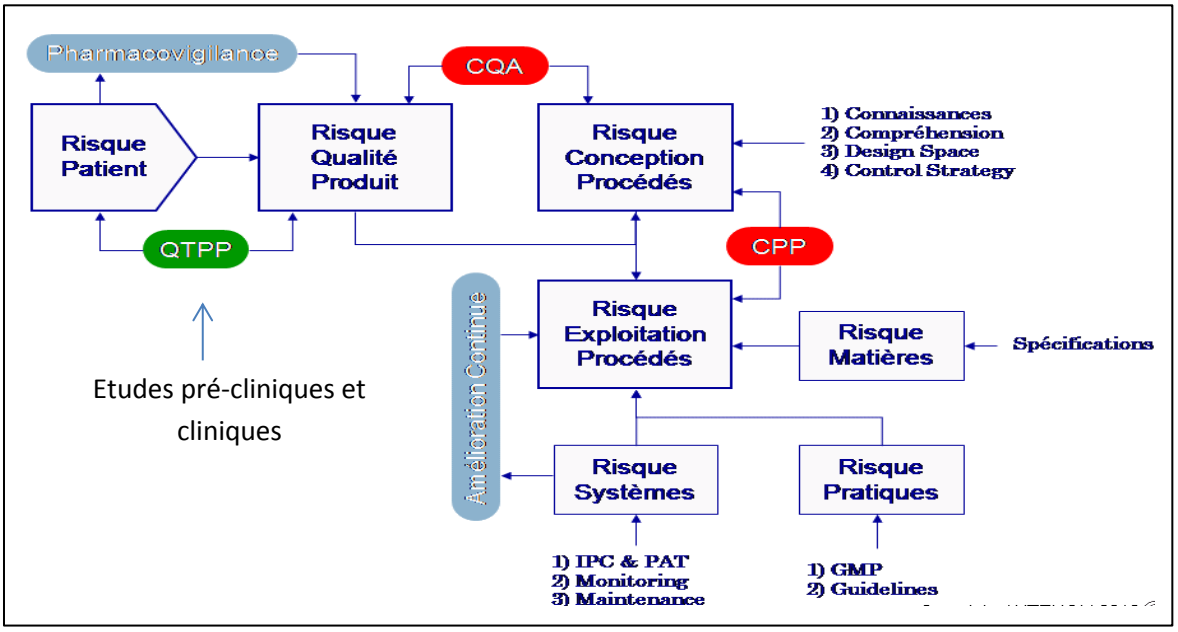


Figure 15 : Intégration du managent du risque dans un espace de conception

Au sens commun, le risque se définit comme l'existence d'une probabilité de voir un danger se concrétiser dans un ou plusieurs scénarios, associée à des conséquences dommageables sur des biens ou des personnes.

Attention toutefois, il faut toujours garder à l'esprit que le risque zéro n'existe pas, en particulier lorsque le facteur humain est en jeu. Pour cela, il est important de détecter les risques potentiels rapidement et de mettre en place des mesures de prévention et de maîtrise permettant de minimiser les conséquences en cas d'apparition de l'évènement indésirable.

Le risque dans un projet est un élément qu'il est très important d'identifier, car il peut avoir de lourdes conséquences sur le déroulement du projet et sur sa réussite. Prenons le cas par exemple de la découverte tardive d'une erreur de conception, ceci peut induire un risque technique lourd de conséquences, et entraîner des surcoûts et des retards parfois importants pour le projet. L'apparition du risque peut aussi conduire à la mise en cause de la sécurité des personnes et des biens, à la dégradation de l'environnement, à la perte de fonctions ou tout simplement à la dégradation de l'image de marque. Il faut donc identifier les risques au plus tôt, très en amont dans le cycle projet…

Différents outils de gestion du risque existent aujourd'hui. Une vaste littérature existe sur le sujet et seule la méthode d'analyse de risque dite AMDEC sera traitée dans ce document, dans le chapitre III.

- ***APPORT DE L'ICH Q9***

Il fournit une approche systématique pour l'évaluation de la gestion du risque qualité en proposant les principes et des exemples d'outils qui peuvent être appliqués à tous les aspects de la qualité du produit, tout au long de la vie du produit. Il recommande qu'une approche de gestion des risques soit mise en place. Cependant il laisse le libre choix à l'entreprise sur l'utilisation des outils nécessaires à cette gestion, chacun ayant ses avantages et ses inconvénients et devant être sélectionné selon la problématique concernées.

Il permet une harmonisation internationale partagée de la gestion du risque et permet une meilleure utilisation des ressources.

Globalement, par son application, il accroit la confiance réciproque entre industrie et autorités en apportant la preuve d'une meilleure gestion et maitrise des risques.

2.4 L'ICH Q10 (PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM) (24)

En s'appuyant sur les GMP (good manufacturing practices) existantes et sur les modèles ISO de systèmes de management de la qualité, le référentiel ICH Q10 élargit le cadre des GMP et fournit un modèle harmonisé de système qualité pharmaceutique (PQS : Pharmaceutical Quality System) dont la portée est globale à tout le cycle de vie du produit.

Il introduit de façon formelle l'amélioration continue, l'engagement de la Direction, la maitrise des modifications, la maitrise de la connaissance et la gestion de la qualité.

Ce document nous rapproche un peu plus des systèmes de management couverts par les normes ISO.

L'ICH Q10 pose trois objectifs qui peuvent être lus comme des niveaux de maturité vers l'excellence :

1. Délivrer un produit conforme à ses attributs qualité et répondant aux attentes du patient, des professionnels de la santé, des autorités et des clients internes ou externes.
2. Établir et maintenir un état de maîtrise (= *Control Strategy*, illustré en Figure 16)
3. Permettre et faciliter l'amélioration continue.

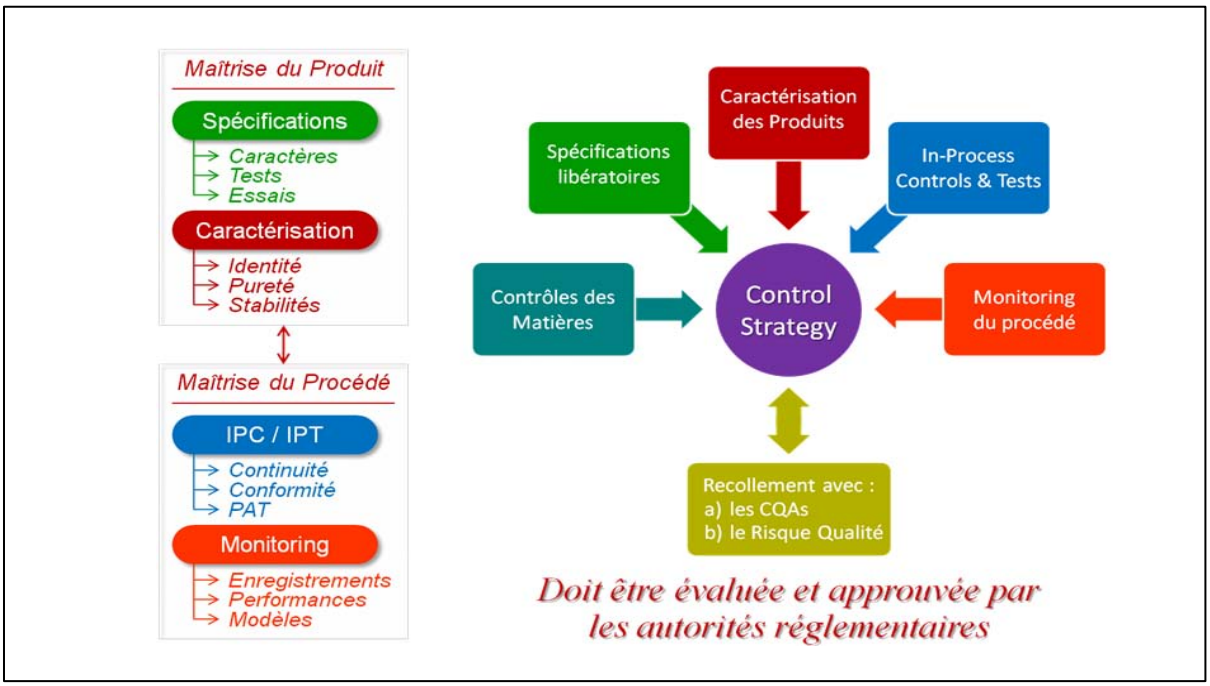


Figure 16 : Schématisation du control Strategy

➢ APPORT DE L'ICH Q10

Globalement, il complète à ce jour les exigences BPF pour le management de la qualité et permet d'assurer des produits de qualité et une amélioration continue tout au long de la vie du produit.

L'utilisation conjointe de Q8, Q9 et Q10 permet de bénéficier d'opportunités dans le contexte réglementaire avec :

- Une démarche Qualité devant être soutenu par la Direction
- La description du système Qualité
- La gestion du système Qualité (et de son amélioration continue)
- Le management de la Qualité (sur tout le cycle du produit)
- L'existence d'un Manuel Qualité ou équivalent
- Une revue de Direction avec un engagement direct de la Direction
- Des objectifs Qualité pour l'année
- La mise à disposition de Ressources
- La nécessité de maîtrise des opérations sous-traitées
- Une Amélioration Continue du système qualité
- Et une Amélioration Continue du produit

D'après Janet Woodcock: « *En améliorant la compréhension scientifique des produits et des procédés, QbD rend possible la conformité fondée sur le risque. Son but n'est pas d'éliminer la variabilité dans les processus, mais de développer un processus qui peut supporter la gamme de variabilité acceptable pour le maintien de la qualité du produit. A partir d'un profil cible du produit (PPT) sur la base des attributs qualité critiques (AQC), vous pouvez alors utiliser des méthodes analytiques appropriées et des outils pour comprendre la conception spatiale, définie par l'ICH Q8 comme «la combinaison et l'interaction multidimensionnelle des variables d'entrée (par exemple, les caractéristiques des matières premières) et les paramètres de processus qui ont été définis/validés pour fournir une maîtrise de la qualité. » Avec Q10, on acquière un réel système de management de la qualité. Avec Q8 et Q9, on va dans le sens des enjeux liés à la qualité pour l'entreprise, tels que définis par ISO : le système de management de la qualité est avant tout là pour l'amélioration continue du produit, de l'entreprise, avant de satisfaire l'inspection ou les autorités de Tutelle* » (24)

Globalement, le positionnement des ICH Q8, Q9 et Q10 peut être schématisé tel que présenté en Figure 17.

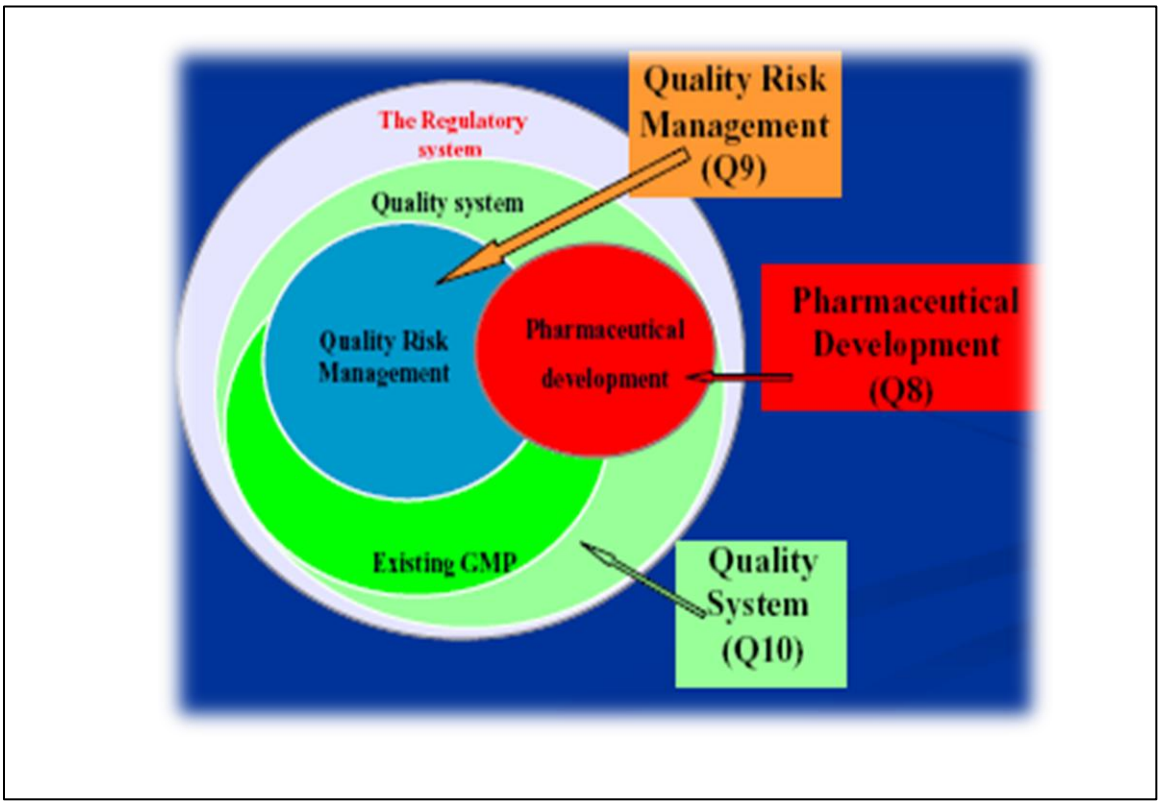


Figure 17 : Schématisation du domaine de compétence des ICH Q8, Q9 et Q10.

2.5 AVENEMENT DE L'ICH Q11 DANS UN AVENIR PROCHE ? (25)

Le guide Q11 devrait satisfaire à un cahier des charges exigeant : clarification des concepts Quality by Design (QbD), consolidation de la notion de flexibilité réglementaire, description et localisation des informations QbD dans les documents de dépôt d'autorisation de mise sur le marché, et validation des procédés, ces éléments étant applicables à la fois aux entités chimiques et biotechnologiques / biologiques.

Le guide Q11 commence par décrire les approches et les outils de développement du procédé, il développe ensuite les concepts fondamentaux de QbD et de Control Strategy, avant d'aborder les exigences de soumission pour la présentation et la localisation des informations relatives au procédé de fabrication (historique, description et maîtrise).

Ce guide clarifie et harmonise les exigences réglementaires en matière de développement et de fabrication des substances actives pharmaceutiques tout en renforçant le rôle central de l'état de maîtrise.

Malgré tout, ce nouveau guide apporte une vision encore très orientée vers le produit et le procédé mais n'aborde pas les thèmes de management de la qualité de l'environnement de travail pour le personnel, ni celui du respect de l'environnement. Pourtant, il est aujourd'hui reconnu qu'un bon environnement de travail peut également avoir une influence sur la qualité du travail fournit par les opérateurs ou tout autre personnel.

De plus, le contexte réglementaire de respect de l'environnement est en pleine mutation et devient, pour les pays industrialisés, une réflexion de plus en plus importante. Développer ces notions est donc pertinent.

3 UN EXEMPLE DE DEVELOPPEMENT DE L'EXCELLENCE OPERATIONNELLE ET D'AMELIORATION CONTINUE DE LA PERFORMANCE INSPIRE DE L'INDUSTRIE AUTOMOBILE JAPONAISE : LES 5S ET LEAN MANUFACTURING

Dans une entreprise pharmaceutique, la qualité se traduit principalement par l'application des Bonnes Pratiques, mais elle a également besoin de s'appuyer sur des méthodes d'organisation interne pour une meilleure efficacité et une meilleure productivité. Le Lean Management et les 5S sont autant des supports pouvant permettre d'atteindre ces objectifs d'efficacité que des méthodes permettant l'élimination du gaspillage.

3.1 GENERALITES

L'Excellence Opérationnelle, également appelée Efficacité Opérationnelle, est une dénomination relativement récente. Il s'agit simplement de la recherche par une organisation de délivrer des produits et des services répondant aux attentes du marché dans le cadre d'une dynamique de progrès continu, à moindre coût et au moindre effort ...

L'orientation client est fondamentale. Elle reflète le fondement même de l'entreprise.

Les démarches "processus" au niveau du métier de l'entreprise permettent surtout de répondre à des exigences du Triangle de bonne gestion devenu classique : Qualité, Coût, Délai, mais aussi à des obligations de transparence nées des réglementations, de la nécessaire maîtrise des risques opérationnels et financiers et de la "traçabilité » …

Ces démarches s'appuient sur un certain nombre d'outils dont les 3 plus pertinent actuellement sont repris ci-dessous.

3.2 LES 5S (26)

Les 5S proviennent du Japonais du nom des 5 étapes à mettre en œuvre pour éliminer le superflus et le gaspillage afin d'optimiser au maximum son quotidien. Le Tableau 1 ci-dessous détaille comment y parvenir :

Tableau 1 : Description des tâches 5S suivant les objectifs à atteindre

Tâches / Objectifs	**Qualité**	**Sécurité**	**Environnement**
Seiri Supprimer l'inutile	Supprimer risques d'erreurs, de confusion. Travailler sur des surfaces dégagées. N'avoir au poste que le nécessaire.	Supprimer les obstacles dans les cheminements, dégager le poste, améliorer la visibilité. Réduire les risques de chutes d'objets et des personnes.	Retirer tout ce qui n'est pas utile à l'exécution du travail, mais peut présenter un risque en cas d'incendie, de fuite, etc.
Seiton Ranger	Supprimer les risques d'erreurs, de confusion.	Identifier les dangers potentiels. Ranger de manière sécurisée (pas de risques de chute ni de blessure).	Placer les objets dans des emplacements adaptés et visibles ; bacs de rétention, armoires antidéflagrantes, etc. Identification des produits.
Seiso Nettoyer	Propreté de base pour un travail de qualité. Prévention des défauts d'aspect. Remédier à toute dégradation.	Détection précoce et remise en état des détériorations.	Limiter le recours à des moyens lourds et des produits agressifs détergents, solvants, pour des nettoyages ponctuels
Seiketsu Standardiser les règles	Les 5S sont intégrés dans l'ensemble des procédures et règles qui régissent le travail et ont une incidence sur sa qualité.	Les règles sont établies, la discipline s'applique à tous.	L'existence de règles réduit les comportements irresponsables et irrespectueux.
Shitsuke Suivre et progresser	Le maintien de la qualité des produits et prestations et celui de la qualité de l'environnement de travail sont liés. Le progrès continu est une exigence de l'ISO 9001.	La mise en place de réglementations et d'exigences de plus en plus sévères sur la sécurité et le respect de l'environnement nécessite une adaptation permanente des règles et des comportements dans les entreprises.	

Ce mode de fonctionnement doit s'appliquer à tout le personnel, la direction y compris. Des exemples d'application des 5S sont illustrés dans les Figure 18 et Figure 19

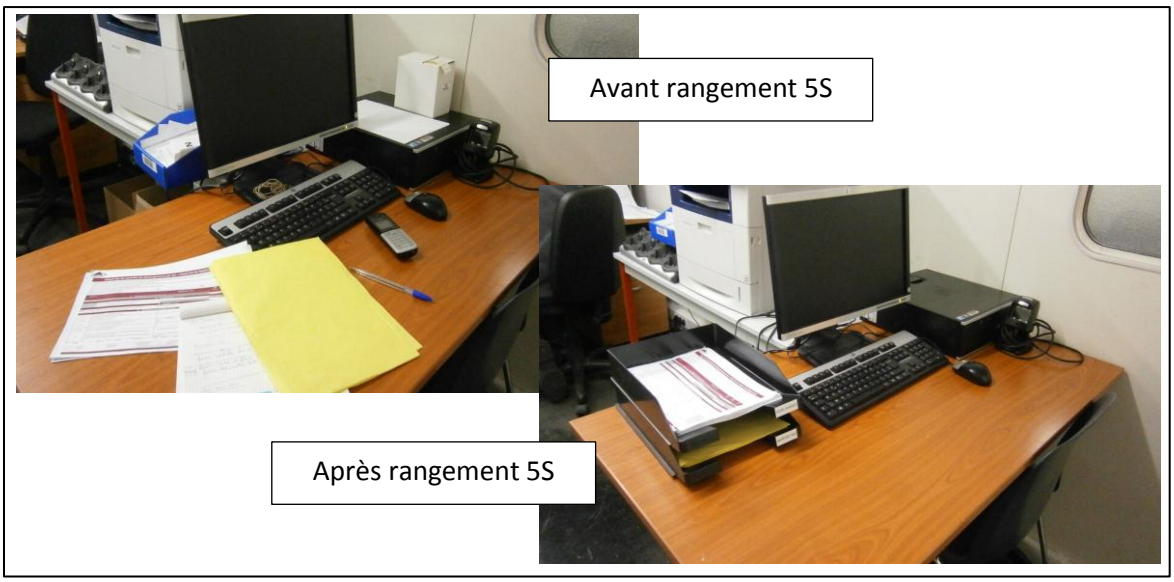


Figure 18 : Exemple d'application des 5S

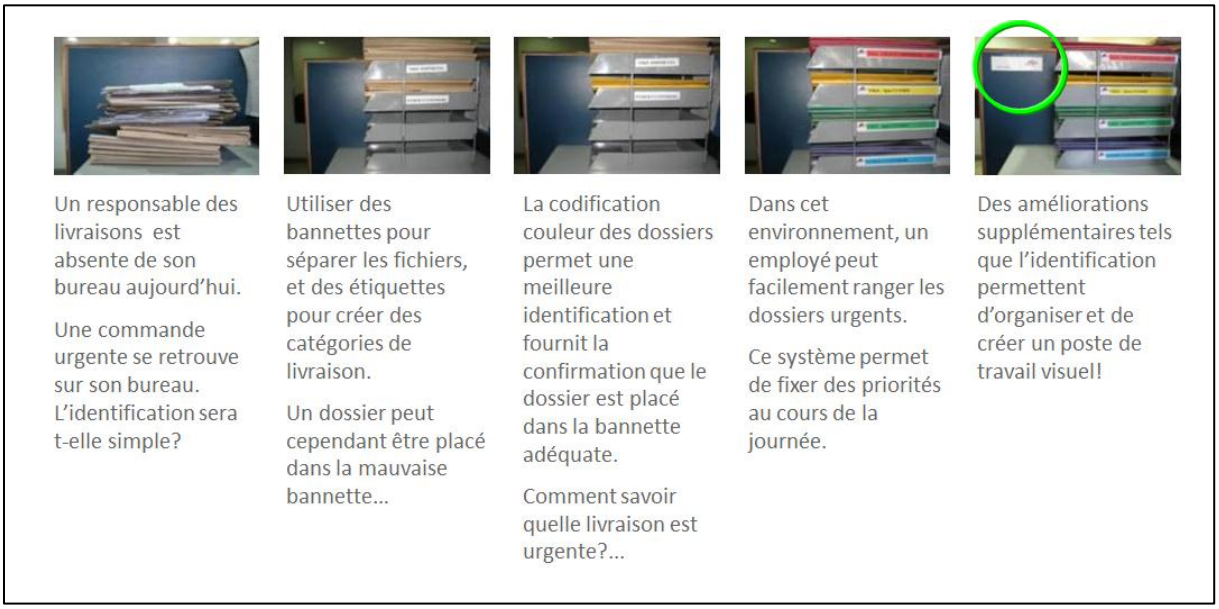


Figure 19 : Un exemple d'amélioration continue suivant les 5S (26)

3.3 LE LEAN MANAGEMENT (26)

Le Lean est une démarche d'industrialisation et d'amélioration continue pouvant s'appliquer à tout type de processus répétitif. L'objectif premier est de réduire la variabilité pour accroître la qualité.

Le but est de traquer les défauts et les variations dans les processus afin d'approcher un niveau de qualité près du zéro défaut.

Cette méthode est basée sur une approche statistique, partant du principe que les clients ressentent/ observent la variation de qualité tandis que les entreprises la pilotent par elles-mêmes.

Elle suit une démarche rigoureuse en :

1) Définissant le problème : définir qui sont les clients et leurs attentes, définir le problème et préciser les enjeux.
2) Mesurant ce problème : collecter les données, prendre une photo initiale en faisant un état des lieux, comparer ces résultats aux attentes clients.
3) Analysant l'écart : Décrire le processus concerné, trouver les causes et les défauts, les possibilités d'amélioration et prioriser.
4) Innovant et améliorant : mise en œuvre de la solution, mettre en place le plan d'action.
5) Contrôlant : suivre et évaluer les progrès, évaluer les résultats, redéfinir les actions si nécessaire.

Le Lean a pour objectif de réduire le gaspillage pour augmenter la réactivité.

Le but est de faire la chasse aux dysfonctionnements gourmands en temps et en productivité de non-valeur ajoutée. La Figure 20 décrit les 3 principaux objectifs du Lean.

Les Figure 21 et Figure 22 reprennent ensuite la définition de gaspillage et détaillent quels sont les types de gaspillages sur lesquels il est possible d'avoir une action.

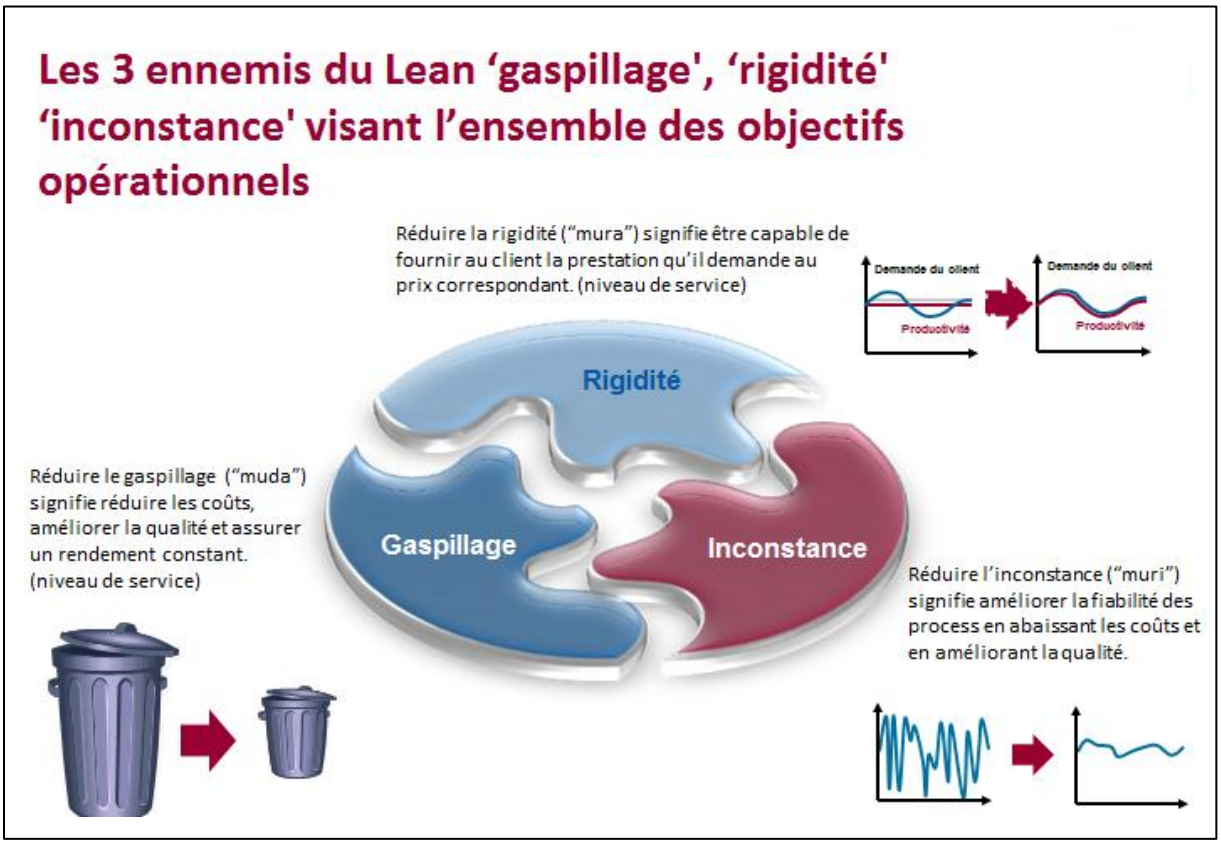


Figure 20 : Description des objectifs du LEAN

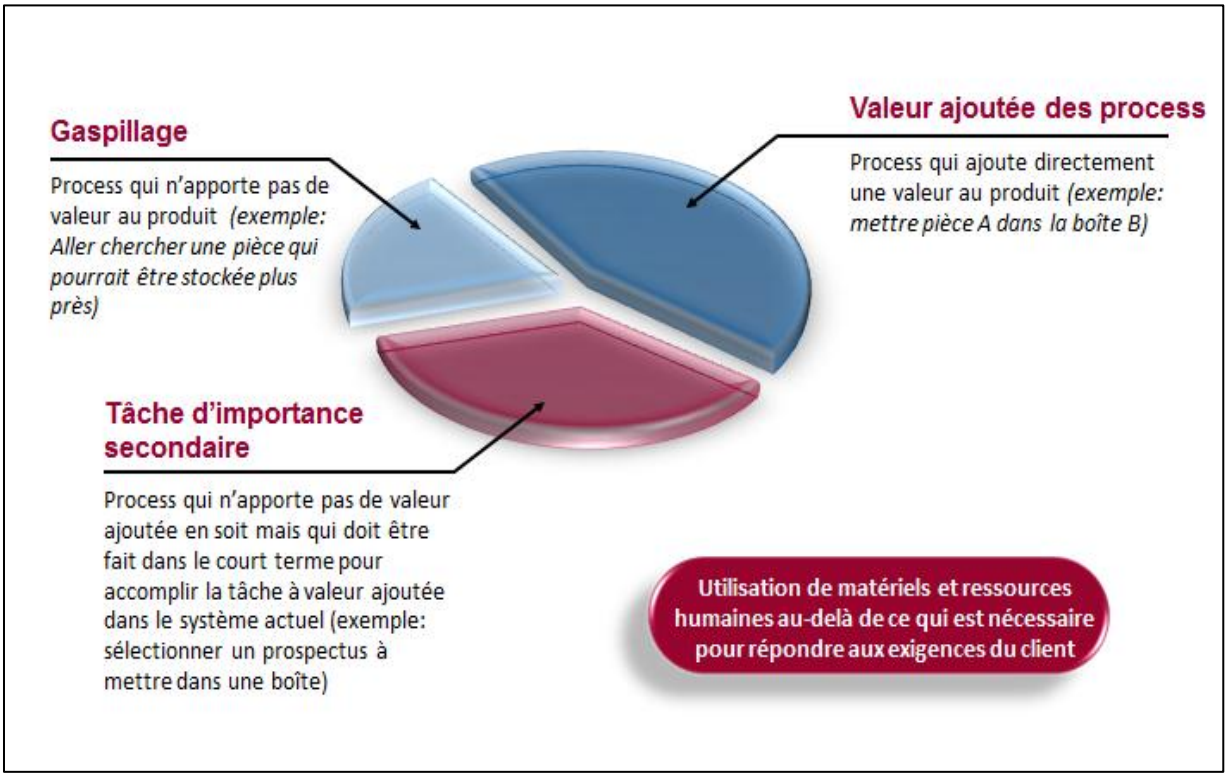


Figure 21 : Définition du gaspillage selon la méthode LEAN

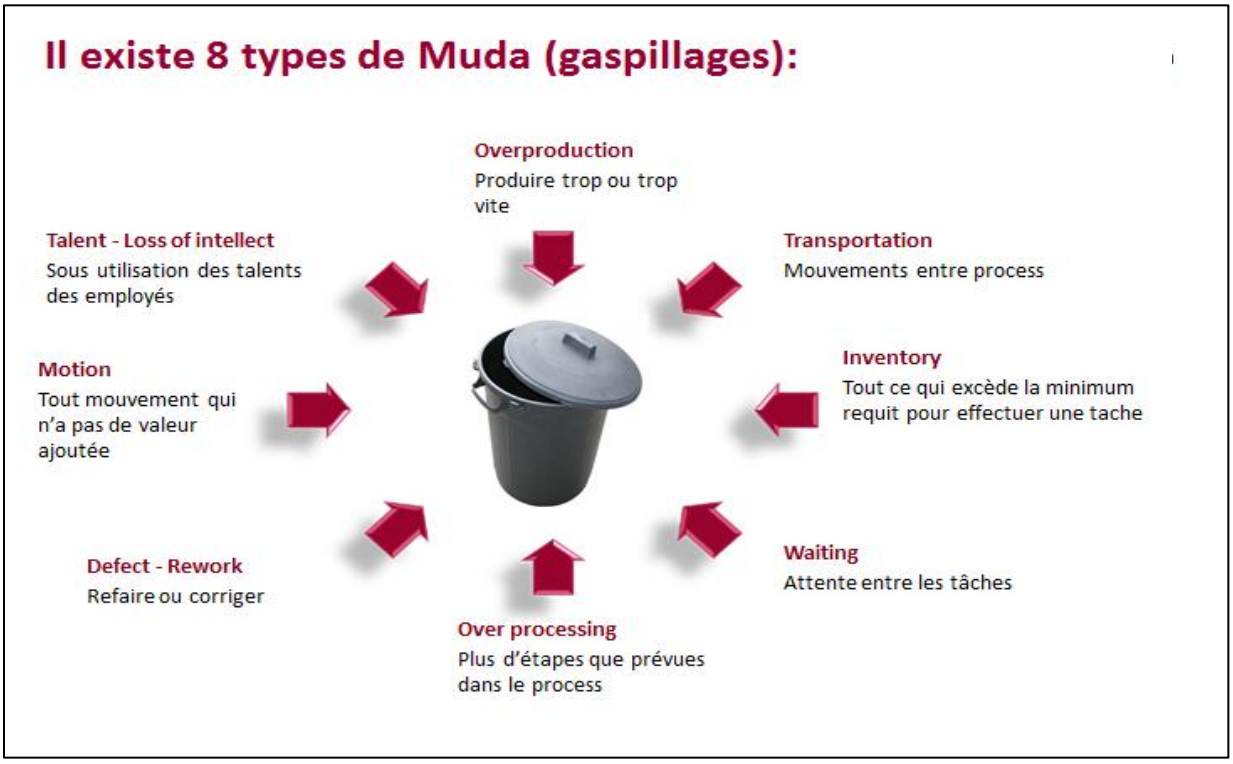


Figure 22 : Les différents types de gaspillages

Cette approche a un impact direct sur le prix de revient et sur la qualité fournie aux clients.

Le LEAN se base d'avantage sur la standardisation et la fluidité des processus avec une responsabilisation des acteurs, une diminution des tâches inutiles et sans valeur ajoutée et une amélioration des tâches à valeurs ajoutées.

Les fondements de cette démarche s'appuient sur une culture de la responsabilité, la satisfaction du travail, la prise d'initiative et le partage du savoir.

3.4 LES KAIZEN (26)

Le Kaizen tire son origine de deux mots japonais Kai (qui signifie « changement ») et Zain (qui signifie « bon »). Kaizen revient donc à dire « bon changement » soit en d'autres termes, « amélioration continue ». C'est un concept ou une philosophie appliquée dans les entreprises et dont le but est de promouvoir quotidiennement de petites améliorations à tous les niveaux et sans induire de gros investissements

Une démarche Kaizen consiste à mettre en œuvre un ensemble de techniques et méthodes de gestion de la qualité; rassembler en un groupe de travail des employés (les plus concernés par le changement envisagé) afin de discuter ensemble d'une problématique et la résoudre à travers une série d'actions concrètes, simples et peu onéreuses. Il doit être réalisable en un laps de temps très court.

Le concept Kaizen est utilisé pour résoudre différentes problématiques :

- Gestion des flux logistiques de distribution : supprimer dans la chaîne logistique les activités n'offrant aucune plus-value ; optimiser l'utilisation des aires de stockage, optimiser l'exploitation du parc automobile ; rationaliser les procédures et l'utilisation des ressources ;
- Gestion des flux logistiques de production : optimiser les délais de fabrication ; diminuer les temps de changement de séries (SMED: Single Minute Exchange of Dies) ; réduire le WIP (Work In Process)
- Gestion de la qualité : améliorer la qualité, la sécurité de l'environnement de travail, améliorer les conditions de travail, motiver les équipe

Un exemple de Kaizen est présenté en Annexe 1.

4 EXEMPLE D'UNE METHODOLOGIE POUR LA MISE EN PLACE D'UNE DEMARCHE QUALITE PHARMACEUTIQUE INSCRITE DANS UNE DEMARCHE D'AMELIORATION CONTINUE.

A la lumière de ces diverses recommandations vues précédemment, il est possible de combiner les différentes méthodes pour inscrire la démarche d'amélioration continue dans un cadre plus pertinent à la réalisation des objectifs imposés par la réglementation tout en respectant les contraintes de productivité et de rentabilité. La méthodologie présentée ci-dessous est un exemple de combinaison possible, appliquée sur un site dépositaire pharmaceutique intégrant peu à peu le Lean Management dans son management de la qualité.

4.1 DETERMINATION DES PREREQUIS NECESSAIRES ET EVALUATION DES BESOINS

4.1.1 PREREQUIS NECESSAIRES A LA MISE EN PLACE D'UNE DEMARCHE QUALITE

Que ce soit dans le cadre d'un démarrage ou pour pérenniser une démarche qualité, il est essentiel de vérifier quelques points dès le début afin d'éviter ou de minimiser les obstacles pouvant freiner le bon déroulement du processus.

- ***AVOIR UN ENGAGEMENT DE LA DIRECTION***

C'est une condition nécessaire pour l'implantation de la démarche qualité. L'engagement de la Direction en faveur de la Qualité représente la garantie de pouvoir disposer du soutien hiérarchique et d'un minimum de moyens, surtout en matière de ressources et de formation.

Il est donc important que la priorisation du projet vienne de la direction afin de permettre la mobilisation suffisante et rapide des ressources nécessaires pour permettre l'avancée du projet.

- ***IMPLIQUER LE PERSONNEL DANS LE PROJET***

La mise sous qualité d'un processus doit s'insérer dans un projet de service qui définit l'orientation stratégique de ce dernier. Le personnel doit être parfaitement conscient de l'importance de ce projet et se sentir concerné par lui. Pour cela, il faut mettre en avant l'intérêt et les avantages de la qualité : amélioration de la réputation de la société, diminution et prévention des problèmes, amélioration des conditions de travail et du climat relationnel au sein de l'équipe, responsabilisation des acteurs... Il faut insister sur l'impact humain et social.

Il faut également aborder les notions de risques et d'enjeux en se rappelant que la préoccupation principale exprimée par le personnel est le temps qu'il devra consacrer à la démarche et les avantages qu'il est susceptible d'en retirer.

- ***SAVOIR NEGOCIER LE CHANGEMENT PAR LA NOTION DE CONDUITE DU CHANGEMENT***

L'engagement dans une démarche qualité et sa mise en œuvre relève de la problématique du changement et de son acceptation. La démarche devra être négociée avec les clients (internes ou externes suivant les besoins et le projet).

Il n'y a malheureusement pas de solutions toutes faites ; chaque établissement est unique, chaque cas est spécifique. Le problème principal sera d'identifier les résistances au changement, les personnes concernées, les facteurs favorisants... pour construire l'argumentaire le plus adapté à la situation.

Toutefois, un accompagnement spécialisé dans cette démarche, avec la mise en place d'une pédagogie spécifique, d'explications claires et détaillées et d'une mise en application en douceur sont autant de facteurs qui pourront permettre une acceptation plus facile du changement auprès de chacun de ses collaborateurs.

➢ **SENSIBILISER LE PERSONNEL A LA QUALITE**

La gestion quotidienne de la qualité revient au personnel. Il est donc important qu'il soit sensibilisé aux principes de la qualité, à la notion de processus, aux relations clients/fournisseurs etc. Les premières sessions de formation auront pour objectif la diffusion de la culture qualité à la société.

Il est conseillé de commencer par les principes et concepts généraux avant d'aborder les normes et les outils de la qualité qui peuvent être rébarbatifs. Ce doit être également pour le personnel, l'occasion de se familiariser avec le vocabulaire de la qualité. La formation sera plus efficace si elle utilise des exemples concrets proches de leurs problématiques. Il est parfois utile de recourir à l'aide de formateurs spécialistes de la qualité de service.

4.1.2 CHOIX DES REFERENTIELS

Pour savoir où se positionnent les résultats obtenus, il est nécessaire de faire une comparaison avec un référentiel.

Il faut donc avoir à disposition un ensemble de valeurs de référence pour chaque indicateur qui correspondent à un niveau de qualité acceptable. Les écarts pourront constituer des dysfonctionnements et seront expliqués à partir des résultats intermédiaires obtenus à chaque étape du processus. (Voir Figure 23).

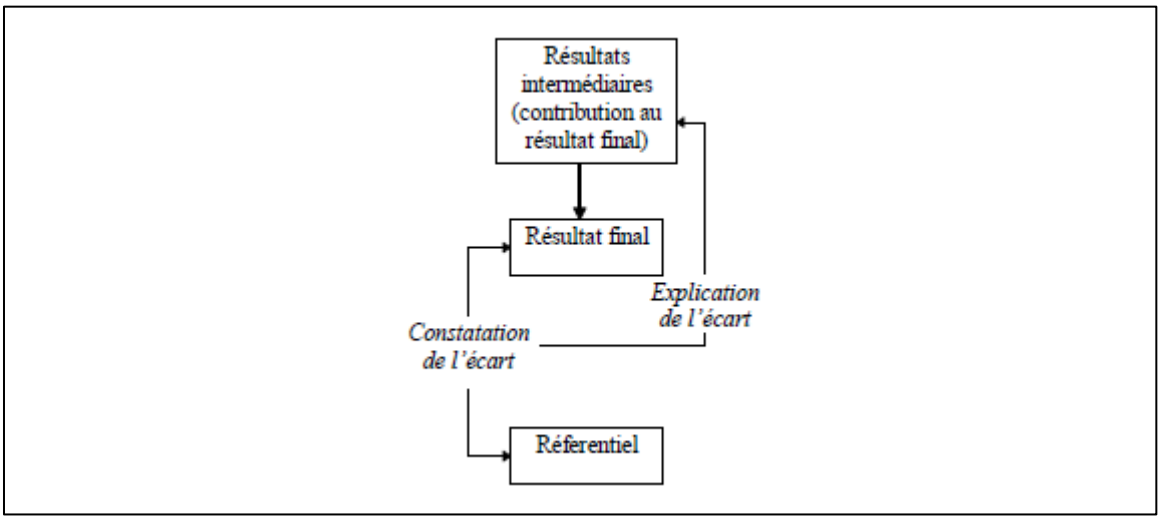


Figure 23 : Schématisation de la maîtrise de la qualité d'un processus

Le référentiel peut être ou non spécifique à l'établissement. Il permet d'apprécier l'évolution de ces propres résultats finaux dans le temps. Il est alors constitué des attentes des clients et acteurs du processus et des objectifs fixés pour la période.

Le référentiel de base est le plus souvent le ou les textes réglementaires qui vont s'appliquer au projet. Toutefois ils pourront être complété par une procédure interne, un rendement, un pourcentage de rebus, ou tout autre référence permettant une comparaison des résultats obtenus.

4.1.3 EVALUATION DES BESOINS ET DEFINITION DES OBJECTIFS

La définition des objectifs à l'avance est nécessaire pour permettre de mesurer les résultats finaux et savoir s'ils répondent à nos attentes. Une réflexion sur ce thème doit être conduite clairement et précisément avec ses collaborateurs et avec le management pour éviter les dérives.

Ces objectifs peuvent évoluer au cours du temps suivant les besoins, toutefois, il faut veiller à ce que ces modifications restent minimes afin d'éviter un changement de direction radical du projet pouvant entrainer des retards sur les délais voir une perte d'enthousiasme quant à la réalisation de celui-ci.

Afin de les définir, il faut identifier le client de chaque processus (interne et externe à la société), déterminer les attentes de chacun et y associer des spécifications claires et précises. Ces besoins peuvent être déterminés au travers de différentes méthodes, par exemple à l'aide d'une analyse de risque, d'un sondage du personnel, d'une étude de marché…

Il convient d'identifier les étapes qui constituent le processus. Leur connaissance sera indispensable lors de la recherche des causes des problèmes. Ce sont les acteurs du processus qui vont aider à réaliser ce travail en répondant par exemple, aux questions suivantes concernant leur activité : Quoi ? Quand ? Qui ? Comment ? Pourquoi ? Où ?

Ou bien en utilisant la méthode des 5M décrites plus tôt dans le document.

Ces données pourront ensuite être compilées dans un tableau tel que celui présenté ci-dessous :

Tableau 2 : Tableau descriptif du processus

Activité	Acteur	Valeur Ajoutée	Moment et fréquence	Lieu	Objet	Méthode

Une fois cette évaluation claire des besoins faites et l'ensemble des prérequis satisfaits, les contours du projet deviennent suffisamment explicites pour démarrer la phase de mise en application de la démarche qualité d'amélioration continue.

4.2 MISE EN APPLICATION DE LA DEMARCHE

La mise en application des axes d'améliorations déterminées peuvent globalement se résumer en 5 étapes.

4.2.1 LE DEVELOPPEMENT

Une fois les besoins exprimés, il est nécessaire de développer la méthode, le processus ou la procédure qui va être appliquée.

Cette étape de développement doit être réalisée par un expert du sujet. Il faut impliquer le service et le responsable du service concerné par le développement dès le début du projet afin de s'assurer de la bonne compréhension des besoins. Cela peut concerner des services support, comme le service informatique si besoin, ou directement le service opérationnel concerné par la modification de processus.

4.2.2 L'ETAPE DE VALIDATION

De façon générale, la validation est une opération destinée à démontrer, documents à l'appui, qu'une procédure, un procédé ou une activité conduit effectivement aux résultats escomptés. Elle comprend la qualification des systèmes et des équipements.

Cette étape de validation est essentielle. Tout d'abord, elle permet de s'assurer que la solution apportée par le service en charge du développement répond bien au(x) besoin(s) exprimé(s). Ensuite, elle permet d'apporter la preuve que ce nouveau processus, système ou équipement fonctionne tel qu'il a été prévu initialement. Enfin, elle répond à une obligation réglementaire demandée par les Bonnes Pratiques.

L'évaluation de l'impact du changement va permettre de définir l'étendue de la validation qui devra être réalisée (exemple : un changement de matières 1ère va-t-il impacter les étapes du procédé ? la stabilité du produit ?...)

La validation s'exécute suivant différentes règles spécifiques au type de validation exécutée, au travers de tests à réaliser dans un environnement test pour tout ce qui est système informatique ou sur des lots techniques, c'est-à-dire destinés aux tests et phase de validation. Seule la conformité de l'ensemble des résultats finaux permet le passage à l'étape suivante. En cas d'échec, un retour à l'étape de développement peut s'avérer nécessaire.

Cette étape doit se conclure par un rapport de validation qui reprend l'ensemble des tests réalisés, leurs issues et une conclusion générale sur le statut de validation.

4.2.3 LA MISE A JOUR DE LA DOCUMENTATION

Une fois toutes les étapes de validations terminées et approuvées, une mise à jour de l'ensemble de la documentation impactée doit être faite. (Procédure, mode opératoire et enregistrement)

4.2.4 LA FORMATION DU PERSONNEL

Toutes les personnes potentiellement impactées par la modification doivent être informées et formées sur cette dernière. Cette formation devrait être théorique et pratique et une évaluation de la personne sur la formation est fortement recommandée pour s'assurer de la bonne compréhension de celle-ci.

4.2.5 LA MISE EN APPLICATION EN PRODUCTION.

Une fois toutes les étapes précédentes réalisées, le changement est mis en application en production.

4.3 EVALUATION DU PROJET ET MESURES DES RESULTATS

Les résultats finaux auxquels il est nécessaire de prêter attention sont dépendants des clients du processus ainsi que des objectifs initialement fixés.

4.3.1 MESURE DE LA QUALITE

➢ ***DEFINITION DE LA MESURE DE LA QUALITE***

La qualité suit deux logiques qui se rencontrent dans la relation avec le client (interaction Client-Entreprise et Entreprise-Client) tel que le présente la Figure 24.

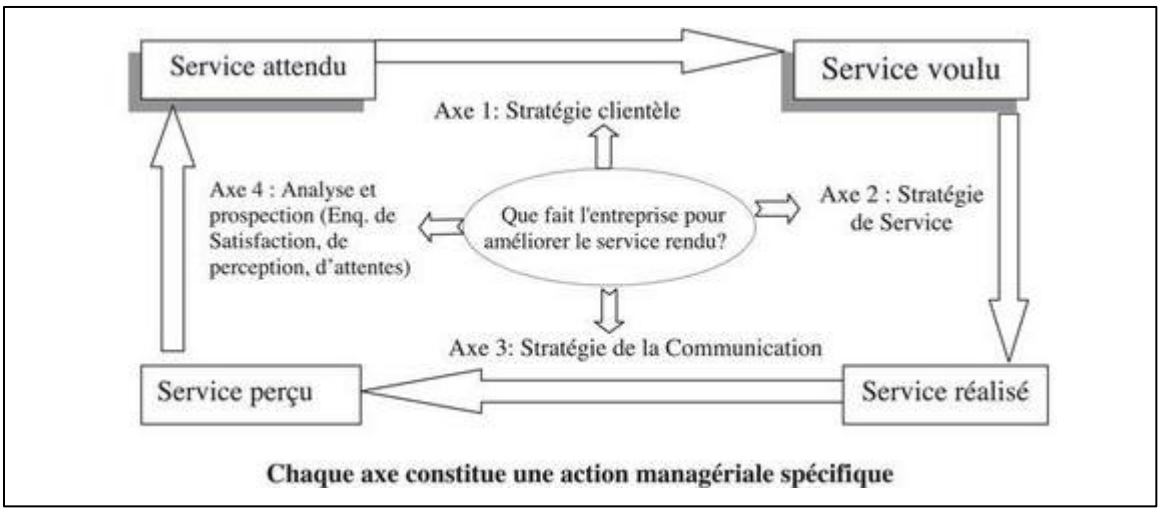


Figure 24 : Interaction Entreprise/Client dans la satisfaction client et la qualité de service

Mesurer la qualité est l'activité qui correspond à apprécier de façon objective la qualité d'une entité (qui peut être une structure, un produit, un service, une activité…). On n'évalue pas des individus ni des équipes mais leurs réalisations.

Mesurer la satisfaction client peut avoir, au contraire, un caractère subjectif. Certaines situations impliquent une insatisfaction client alors que la qualité de la prestation été donnée objectivement satisfaisante et inversement. D'où la nécessité de bien définir dès le début du contrat, les critères de qualité attendus par chacune des 2 parties.

La qualité implique donc une notion de satisfaction client et la manipulation d'outils spécifiques permettant la mesure celle-ci.

➢ ***LES INDICATEURS (27)***

Dans le cadre d'une démarche qualité, il est important de connaître l'état, le statut d'un fait ou d'un événement à un instant T pour ensuite le comparer à une valeur cible qui caractérise un objectif.

Les besoins et les objectifs initiaux doivent être définis en prérequis de la mise en place des indicateurs appelés "indicateurs qualité". Ces derniers assurent une lisibilité continue du système, de l'entreprise dans ses actes et dans ses phases d'amélioration.

Un indicateur est donc un événement, un fait observable et mesurable qui identifie de façon qualitative ou quantitative une amélioration ou dégradation du comportement du procédé ou processus soumis à examen.

A ce titre, l'indicateur qualité consiste en une information choisie, associée à un phénomène, destinée à en observer les évolutions au regard d'objectifs qualité comme l'exprime la Norme NF X50 -171 intitulée " Qualité et management des indicateurs et tableaux de bord qualité ". (28)

Appliqués dans le cadre d'une démarche d'amélioration continue, ils facilitent la prise de décision et prennent sens si et seulement si leur usage est clarifié et justifié. C'est donc un instrument qui permet :

- d'évaluer une situation de départ
- de suivre la progression par rapport à un objectif fixé ou la variation d'un phénomène
- d'évaluer les résultats obtenus, donc de recadrer ses objectifs

Les indicateurs peuvent être de différentes natures et porter sur la performance, la productivité, les ventes, les prix, la satisfaction des clients, la progression d'une activité… (Voir Figure 25)

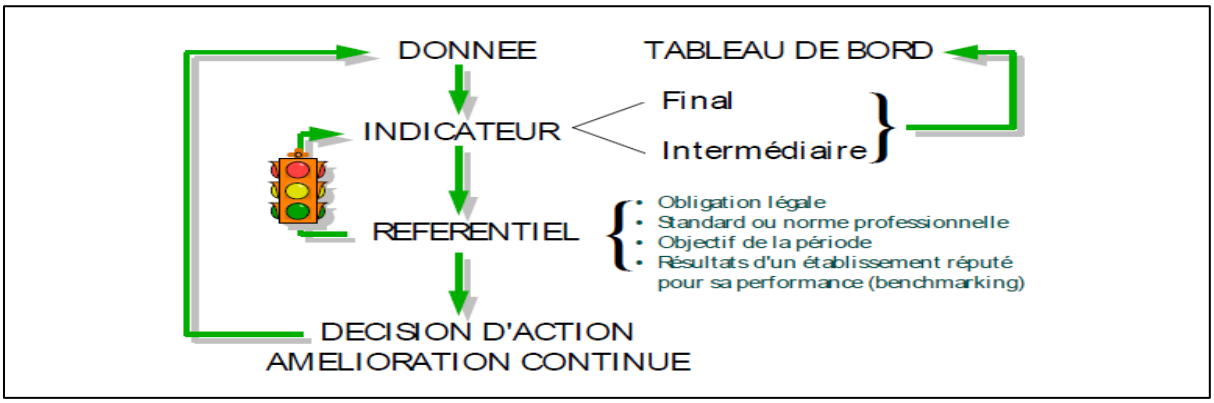


Figure 25 : Mesure de la qualité

➢ ENJEUX DES INDICATEURS ?

Une démarche Qualité commence et finit par de la mesure : mesure des résultats de l'activité et mesure de la satisfaction client.

- La mesure amont permet de prendre conscience des réalités sur une base objective ou sur la base d'une évaluation (attentes de la clientèle par exemple) et de définir les objectifs précis.
- La mesure en cours de démarche permet de suivre la progression sur les objectifs fixés (exemples : avancement de la rédaction des procédures, taux de non conformités, délais de livraison client, …)
- La mesure aval permet d'identifier le travail effectué, la rentabilité de la démarche, les coûts de non Qualité, les axes d'amélioration, …

➢ QUELS INDICATEURS CHOISIR ?

Globalement, les indicateurs doivent répondre à 3 principales exigences : surveiller, maitriser et analyser les données recueillies. Il est donc indispensable de définir des indicateurs en relation avec les objectifs fixés puis de définir clairement comment ces indicateurs seront établis. Le Responsable Qualité gère le plus souvent les indicateurs sous forme de tableau de bord présenté à la Direction et/ou au Comité de Pilotage

Étapes

- **1- Phase investigation** à partir de:

- la politique et objectifs qualité.
- Mission de l'entité
  " quoi mesurer ? pourquoi faire ? Comment ? "

- **2- Phase définition** :cadre et limites de la mesure
- **3- Phase attribution des objectifs** de cette mesure
- **4- Phase caractérisation des buts**
- **5- Phase Exploitation** des indicateurs

Établir une grille d'analyse scindée en trois parties distinctes :
- Évaluation
- Cotation
- Proposition d'amélioration

Suivre les actions d'amélioration

➢ *IDENTIFIER LES INDICATEURS*

Pour identifier les indicateurs il faut :

- analyser les missions des différents services, leurs engagements ainsi que les processus de travail
- déterminer les points sur lesquels on souhaite progresser et ceux qui nécessitent un suivi permanent
- identifier quels sont les chiffres pertinents sur ces différents points (qui ne sont pas toujours évidents au premier regard) et donner des exemples

LES INDICATEURS « AMONT » : établis en fonction des objectifs fixés par le chef d'entreprise, ils portent sur :

- La satisfaction client
- Le respect des délais
- Les taux de non-conformité et/ou d'écart
- Le retour sur investissement
- La performance de l'organisation
- Les prix
- Le CA par salarié
- Les consommations intermédiaires

LES INDICATEURS « EN COURS DE DEMARCHE »

- Le taux de progression sur les différents axes
- Le taux d'avancement des documents

LES INDICATEURS « AVAL » : Ces indicateurs répondent aux objectifs fixés par le responsable de l'entreprise. Toute définition est consécutive à une réflexion commune devant déterminer :

- Son libellé
- Son objectif
- Sa variable
- Son mode de calcul
- Son unité de mesure
- Ses seuils limites inférieurs et supérieurs
- Sa période d'application

➢ COMMENT LES METTRE EN ŒUVRE

Un bon indicateur est : « SMART » :

- **Simple à mettre en œuvre** : et à suivre
- **Mesurable** :
  - Juste : Il fournit une indication exacte du phénomène.
  - Précis / sensible : face à des variations significatives du phénomène observé.
  - Fidèle : il doit traduire correctement le phénomène observé sans biais ni distorsion.
- **Accepté** : L'indicateur doit être reconnu et accepté par ses utilisateurs, ses producteurs et le service concerné.
  - Pertinent : Il faut qu'il soit pertinent dans le sens où l'effet qu'il mesure doit être particulièrement important et sensible pour l'entreprise, le service, le groupe. Il représente bien le suivi qui est souhaité.
  - Motivant / fédérateur / mobilisateur : il peut avoir, et quelquefois doit être un argument de dialogue, de conviction.
- **Réaliste**
- **Temporel** : il doit garder la même signification et la même pertinence d'une période à l'autre.

➢ COMMENT LES SUIVRE ?

Pour maîtriser la mise en œuvre et l'exploitation des indicateurs il importe de définir :

- Qui les établit, qui les gère, qui les suit
- Ce que l'indicateur doit mesurer et pourquoi
- Comment il est calculé, où et quand
- Ce qu'il faut éviter :
  - La mise en avant d'un résultat global excellent qui cache les accidents individuels
  - Les chiffres qui ne sont pas précis ou les moyennes qui ne veulent rien dire
  - Une présentation incompréhensible
  - Les chiffres sans intérêt pour les lecteurs
  - La multiplication des informations
  - Oublier les objectifs visés

Un tableau de bord regroupe les indicateurs sur un même support. En tant que document de synthèse, il est un outil de visualisation. Pour que le tableau de bord soit lisible et compréhensible, il faut y faire figurer :

- Le champ d'application.
- La variable suivie.
- Le type d'indicateur
- L'unité de mesure
- L'objectif que l'indicateur doit atteindre

4.3.2 MESURE DES RESULTATS Finaux DU PROCESSUS

Il faut également être conscient que les clients ne savent pas toujours ce qu'ils attendent ou ne savent pas toujours l'exprimer. La transformation des attentes du client en prestation tangible ne s'improvise pas. Les critères de satisfaction client sont donc à définir de manière contractuelle dès le début de la relation de l'entreprise avec celui-ci. Ces critères pourront ensuite valorisés par un questionnaire de satisfaction par exemple. Les résultats seront présentés dans le tableau de bord des résultats finaux.

- ***RESULTATS EN TERMES DE SATISFACTION GLOBALE DES CLIENTS ET DES ACTEURS DU PROCESSUS.***

La mesure de la satisfaction nous renseigne sur la perception que les clients ont de la qualité du processus. La satisfaction a forcément un caractère relatif. La qualité perçue peut être bien différente de la qualité intrinsèque de la prestation, mais elle est au moins aussi importante.

La satisfaction des clients et des acteurs est obtenue en agrégeant un certain nombre de critères déterminés avec les intéressés eux-mêmes, lors d'entretiens individuels ou collectifs.

La mesure peut s'effectuer à l'aide de questionnaires. Chaque critère est apprécié individuellement. A la fin du questionnaire, le client attribue une note qui reflète sa satisfaction globale.

L'analyse de l'évolution de la note globale doit être accompagnée de l'analyse des résultats obtenus sur chaque critère de satisfaction. Il peut être intéressant de comparer la perception que les acteurs ont de la qualité de leur propre prestation avec celle qu'ont les clients. C'est l'effet "miroir". Dans l'exemple Figure 26, on constate que le fournisseur et ses clients ont sensiblement la même perception de la qualité de la prestation pharmaceutique.

Parfois cette perception put être déséquilibrée. Il est alors pertinent d'étudier les différences perçues et d'en expliquer les causes afin de pouvoir réajuster les objectifs de chacun. Cette étape permet parfois de mettre en évidence des besoins implicites ou non-exprimés des clients.

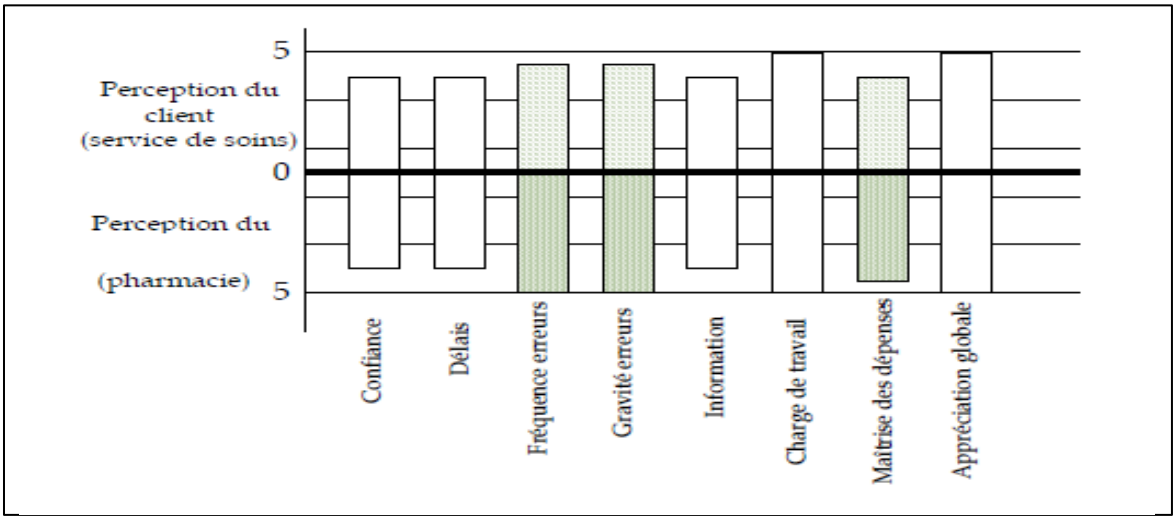


Figure 26 : Exemple d'effet Miroir

- ***RESULTATS EN TERMES DE COUT DU PROCESSUS.***

On ne retiendra le plus souvent que le coût lié au personnel car c'est l'argument traditionnellement avancé par la Direction pour limiter l'engagement d'un établissement. Mais il est possible d'y intégrer le coût en matériaux, et temps… Tout dépend du résultat final recherché.

Ces coûts sont différents du coût global qui intégrerait, le coût des moyens matériels, le coût de la non-qualité (coût des erreurs, des retards...). Le coût variant avec l'activité et les moyens mis en œuvre, il convient de choisir un dénominateur commun.

- ***RESULTATS EN TERMES D'EFFICIENCE***

L'efficience est la qualité d'un rendement permettant de réaliser un objectif avec le minimum de moyens engagés. La finalité et les attentes des clients imposent de s'intéresser à l'efficience d'un processus (rapport entre coût et efficacité).

Le choix de l'indicateur correspondant peut cependant poser quelques problèmes et la plus grande prudence s'impose dans l'interprétation des résultats obtenus. Une évolution positive de l'indicateur ne correspond pas forcément une amélioration de la qualité. Chaque paramètre pouvant entrer en considération de l'efficience doit alors être analysé pour éviter les biais ou une étude incomplète. La mise en place du Lean management peut être un atout pour une amélioration de ces résultats par exemple.

4.4 IDENTIFICATION ET HIERARCHISATION DES DYSFONCTIONNEMENTS (=KAIZEN)

L'identification des problèmes est une étape décisive de la démarche car c'est le point de départ de la réflexion sur l'amélioration continue de la qualité.

Chaque écart entre les résultats et le référentiel peut constituer un dysfonctionnement dont il conviendra de rechercher les origines profondes.

Tous les dysfonctionnements n'ont pas la même importance au regard des risques.

Il est donc nécessaire de les hiérarchiser pour traiter en priorité ceux considérés comme les plus graves. Ce choix doit se faire avec la participation active du personnel, d'abord parce que les dysfonctionnements doivent être effectivement considérés comme tels par les acteurs, ensuite parce que c'est surtout le personnel qui est le plus à même de proposer des solutions.

Si aucun élément n'est à disposition pour identifier et sélectionner les problèmes significatifs, la méthode du "diagramme des affinités" peut aider. Elle consiste à regrouper par affinités les suppositions, les idées, les opinions exprimées par le personnel afin de dégager un consensus autour du problème à traiter (Figure 27).

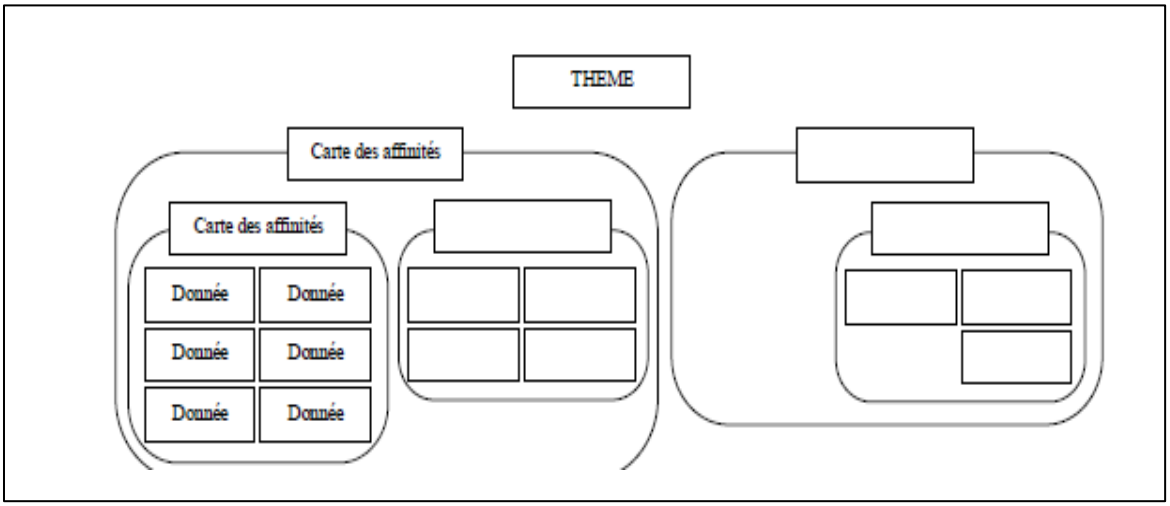


Figure 27 : Exemple de diagramme des affinités

4.4.1 CARACTERISATION DES CAUSES

Le diagnostic des causes des dysfonctionnements constitue une étape critique pour l'amélioration continue de la qualité du processus. En effet, dans l'urgence, on a souvent tendance à vouloir trouver des solutions aux problèmes, avant d'en avoir identifié les causes. Cela peut aboutir par exemple, pour un cadre, à donner des instructions qui ne sont pas respectées, parce qu'elles ne règlent pas le fond du problème et parce qu'il n'y a pas eu appropriation de la solution par les acteurs. La recherche des causes doit se faire en groupe, avec les acteurs du processus. D'abord parce qu'il doit y avoir consensus de l'équipe sur les causes des dysfonctionnements pour trouver des solutions recueillant l'adhésion du plus grand nombre. Ensuite parce qu'un groupe est toujours plus créatif qu'un seul individu. Enfin car c'est la collecte de l'ensemble des informations relatives au dysfonctionnement qui permettra une enquête efficace, et qu'il est nécessaire de faire participer l'ensemble des acteurs clés pour être exhaustif.

Toutes les causes possibles doivent être identifiées. L'analyse des résultats intermédiaires obtenus à chaque étape du processus fournit de précieux renseignements pour expliquer les résultats finaux. En outre, la connaissance des résultats intermédiaires par l'équipe permet à chacun, à son niveau de responsabilité, à sa place dans la chaîne d'activités, de connaître sa contribution au résultat final.

Ce sont les origines profondes des dysfonctionnements qui doivent être trouvées. L'erreur serait de procéder à une analyse incomplète de la situation et de s'arrêter à une cause superficielle ou primaire alors que la cause originelle du problème demeurerait inconnue.

La méthode des "cinq pourquoi" facilite la recherche. Elle consiste à se poser cinq fois la question "pourquoi" et remonter ainsi à l'origine du problème.

Le résultat de ce travail peut être présenté dans un "diagramme des relations" (Figure 28: exemple dans un service de soins).

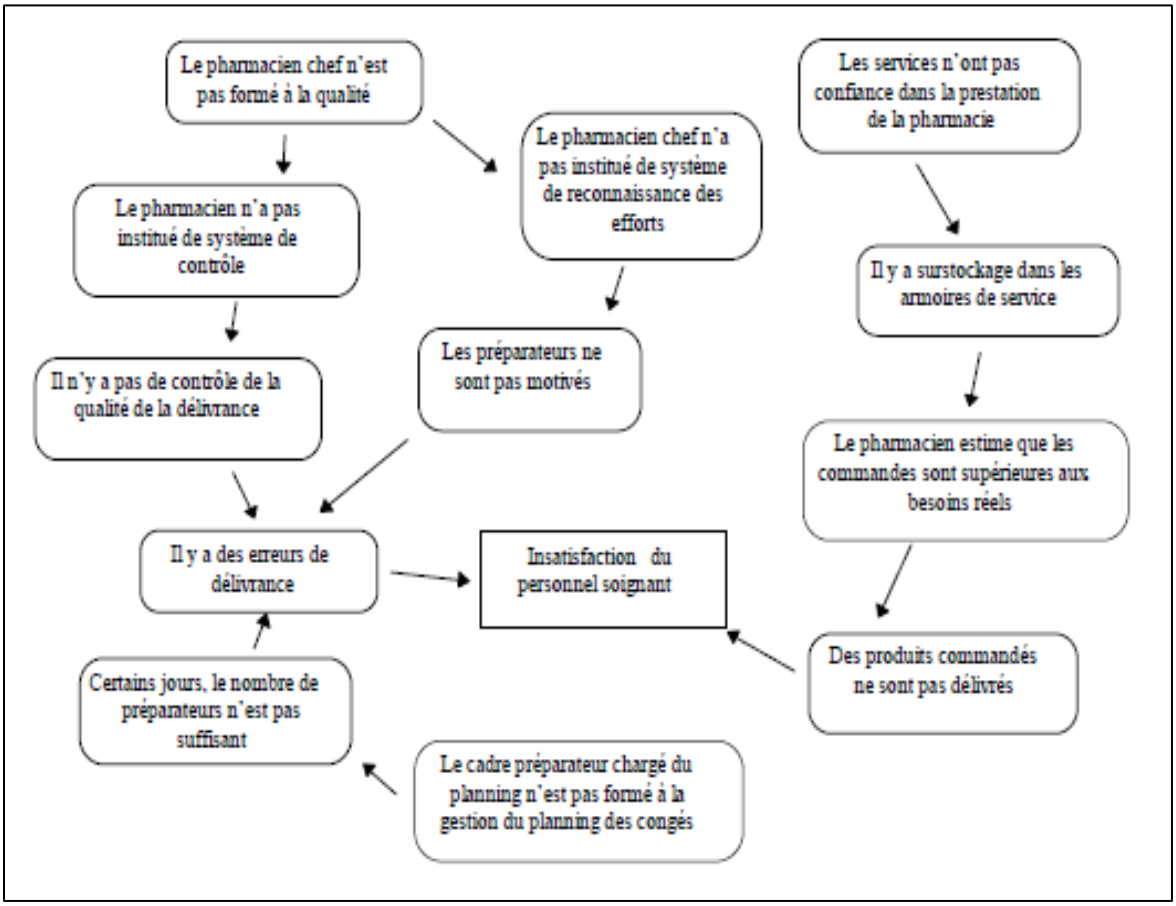


Figure 28 : Exemple de diagramme des relations appliqué à une pharmacie hospitalière (13)

A partir de ce travail, les acteurs du processus pourront construire, pour chaque dysfonctionnement, le diagramme d'Ishikawa (également appelé méthode des 5M : Main d'œuvre, Milieu, Matière, Matériel, Méthode) ou l'arbre des causes correspondant.

Dans le diagramme d'Ishikawa, les causes sont classées par catégories (voir **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**~~Figure 13~~L'intérêt de cette présentation est essentiellement pédagogique. Elle permet à tous de bien comprendre la problématique de permettre une meilleure exhaustivité, et d'enregistrer la démarche de recherche des causes, utile pour comprendre la démarche d'identification des causes si on est de nouveau confronté au même problème ou en cas d'inspection 1 ou 2 ans plus tard avec une demande d'explication de la part de l'inspecteur.

4.4.2 HIERARCHISATION DES CAUSES

De même que certains dysfonctionnements sont plus graves que d'autres, toutes les causes présentées dans le diagramme d'Ishikawa n'ont pas la même importance.

Selon la loi de Pareto, ou loi des " 80 / 20 ", les effets négatifs ou positifs ne sont souvent pas proportionnels à leurs causes. Cela signifie que certaines causes engendrent un nombre plus élevé de dysfonctionnements. Selon Pareto, la maîtrise de 20% des causes permettrait de résoudre 80% des dysfonctionnements (voir Figure 29). La hiérarchisation des causes a pour objet de détecter les causes les plus importantes pour s'y attaquer en priorité.

Elle se fait également en groupe, avec les acteurs du processus, car la définition et la priorisation des actions à mettre en place en dépendent. Le plan d'action doit recueillir l'adhésion de tous, pour pouvoir être mis en œuvre efficacement.

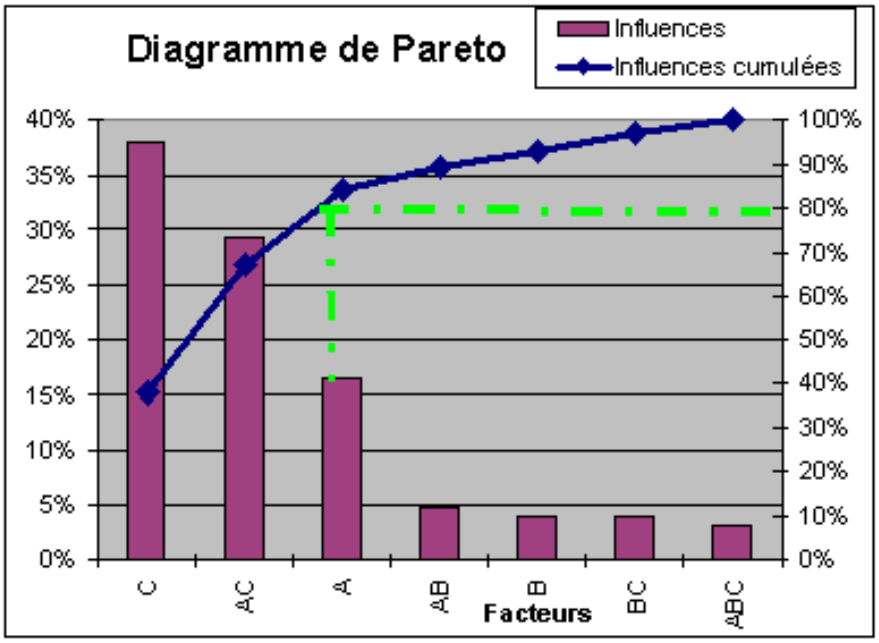


Figure 29 : Exemple de diagramme de Pareto

4.5 RECHERCHE DES SOLUTIONS ET CONTRE-MESURES

La recherche des solutions est facilitée quand les causes des dysfonctionnements sont bien identifiées. Cette recherche doit absolument se faire en groupe avec les acteurs du processus, pour que les solutions soient appliquées. L'objectif n'est pas de trouver la solution idéale, mais celle efficace et réalisable qui recueille l'adhésion des acteurs et des clients

Certaines causes échappant à la maîtrise de l'équipe voire même de la société, les solutions correspondantes pourront être plus difficiles à appliquer.

Toutefois, la mise en œuvre des solutions doit s'accompagner de la fixation de nouveaux objectifs qui sont intégrés dans le référentiel pour la période à venir sans perdre de vue que la problématique peut évoluer plus ou moins rapidement et plus ou moins prévisiblement et que l'environnement économique mondial influencera souvent les objectifs à atteindre.

Hier, il fallait agréer les fournisseurs, définir les exigences de qualité, augmenter et fiabiliser les contrôles et la traçabilité tout en gardant une flexibilité et une réactivité suffisante pour rester concurrentiel. Aujourd'hui, peu à peu la demande évolue.

On assiste à un phénomène de plus en plus pesant de mondialisation avec une optimisation des coûts par rapport à la qualité, une optimisation des délais associée à une diminution des temps de cycle. La problématique change et malgré un contexte réglementaire bien présent, les sociétés pharmaceutiques se doivent de répondre à ces nouveaux enjeux.

CHAPITRE 3

EXEMPLE D'APPLICATION D'UNE DEMARCHE D'AMELIORATION CONTINUE :

AMELIORATION DE LA TRAÇABILITE SUR UN ETABLISSEMENT DEPOSITAIRE PHARMACEUTIQUE

Faisant écho aux nombreux incidents sanitaires tels que les problèmes de sangs contaminés, ou encore de vache folle, le besoin en traçabilité ne cesse de croître dans les industries pharmaceutiques… Bien qu'aucune loi ne définisse clairement la traçabilité de manière générale, elle est obligatoire dans le secteur pharmaceutique.

Souvent perçue comme une contrainte normative supplémentaire, la traçabilité devrait être abordée plus franchement comme une « assurance de qualité » qui permettrait à un industriel de se prémunir juridiquement de la présence de non qualité.

Jusqu'à il y a peu de temps, dans la plupart de cas, la traçabilité mise en place au sein des industries pharmaceutiques permettait de rappeler l'intégralité des pièces potentiellement non-conformes, quitte à inclure dans le rappel une quantité non négligeable de pièces conformes. Depuis quelques années toutefois, de nouveaux moyens de traçabilité sont développés pour obtenir une traçabilité de plus en plus fine permettant de cerner au mieux les dysfonctionnements et de réduire le nombre de pièces rappelées en cas de non-conformité.

L'étude de cas ci-après a pour objectif de proposer une solution permettant de développer une traçabilité complète tout au long du cycle logistique et adaptée aux sites dépositaires pharmaceutiques.

1 PREAMBULE

1.1 ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE DE LA TRAÇABILITE PHARMACEUTIQUE.

La réglementation européenne qui s'impose aux professionnels de l'industrie pharmaceutique pour la traçabilité pharmaceutique repose sur deux référentiels :

- les BPF : les bonnes pratiques de fabrication des médicaments, (19)
- les BPD : les bonnes pratiques de distribution. (29)

Ainsi, la traçabilité pharmaceutique vise à obliger :

- Le fabricant à être en mesure de retracer l'historique de fabrication d'un médicament. Toutes les informations doivent être consignées dans le dossier de lot et un échantillon de produit doit être conservé. A partir de là, Il incombe au fabricant de pouvoir retrouver, à partir du numéro de lot :
  - L'origine des matières premières et du conditionnement,
  - Les techniques et procédés de fabrication appliqués,
  - Le matériel utilisé
  - Les opérateurs
  - Le moment de chaque opération.
- L'exploitant à être en mesure de localiser chaque lot suivant sa destination (hôpital, dépositaire, visiteurs médicaux...).

L'obligation légale de traçabilité s'applique jusqu'au patient pour tout ce qui est stupéfiants, dispositifs médicaux implantables et dérivés labiles du sang et jusqu'à l'unité de soins pour tous les autres médicaments. Une augmentation des exigences peut toutefois être envisagée pour le futur sur tous les médicaments dérivés stables du sang et pour les produits d'origine animale. (30) (31)

1.2 DEFINITION DE LA TRAÇABILITE (32)

1.2.1 QU'EST-CE QUE LA TRAÇABILITE ?

La notion de traçabilité n'apparaît pas sous ce terme dans les bonnes pratiques, mais est traité dans le chapitre 4 des BPF et 7 des BPD : 'Documentation'. (19) (29)

Une définition plus spécifique est donnée notamment dans la norme ISO 8042 de 1994 qui la définit comme «l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'article(s) ou d'activité(s) semblable(s) au moyen d'une identification enregistrée ». Cette norme est remplacée depuis 2000 par la norme ISO 9000:2000, dans laquelle la définition de la traçabilité change peu. (33)

Dans l'industrie pharmaceutique, les produits doivent être suivis tout au long de leur durée de vie depuis la chaîne de production jusqu'à la chaîne de distribution et de consommation et le système de traçabilité doit permettre l'identification de :

- La provenance des composants et des fournisseurs,
- Des lieux où le produit ou les composants ont été entreposés,
- Toutes les étapes du parcours de fabrication du produit,
- Tous les équipements critiques utilisés pendant le cycle de fabrication,
- Tous les contrôles effectués sur le produit et ses composants,
- Tous les échanges commerciaux entre les différents grossistes, fournisseurs et revendeurs,
- Tous les clients qui ont consommé le produit. (si applicable au produit concerné)

1.2.2 LES DIFFERENTS TYPES DE TRAÇABILITE

Comme décrit dans la Figure 30, plusieurs types de traçabilité existent et cohabitent.

Les deux types principaux de traçabilité qui prédominent dans le monde de l'industrie pharmaceutique. Ce sont deux techniques différentes qui ont chacune un rôle déterminé.

La traçabilité logistique permet de suivre un produit au niveau quantitatif. Elle permet de localiser un produit, et de le suivre depuis ses origines jusqu'à sa destination.

La traçabilité produit correspond davantage à un suivi qualité d'un produit. Elle permet de tracer un produit, de contrôler la qualité tout au long de son parcours, ainsi que d'identifier les causes d'un problème qualité.

La traçabilité s'utilise à différentes échelles suivant le but de cette dernière. Ainsi, on retrouve couramment trois catégories de traçabilité :

- *La traçabilité dite 'en amont' ou traçabilité de production*. Elle se définit comme l'ensemble des procédures et des outils mis en place avant qu'un acteur prenne part à la chaîne de production, elle permet d'identifier tous les fournisseurs et les matières premières et répond aux bonnes pratiques de fabrication. (BPF)

- *La traçabilité dite 'en aval' ou Traçabilité de distribution*. Elle représente une forme de traçabilité qui représente les procédures et les outils mis en place une fois que le produit fini est livré à un tiers, elle permet d'identifier tous les clients et les produits fournis. Elle répond aux bonnes pratiques de distribution (BPD)

- *La traçabilité dite 'interne'*. Elle comporte toutes les informations qui permettent de définir toutes les étapes réalisées entre la réception des matières premières et la fabrication du produit fini.

Au final, la traçabilité peut être utilisée de deux manières différentes : d'une manière dite 'descendante' ou d'une manière dite 'ascendante'.

La traçabilité descendante permet de suivre le parcours d'un produit de sa fabrication à sa consommation. De façon concrète, elle permet aux entreprises de connaître l'endroit exact où est situé un produit donné permettant ainsi d'intervenir rapidement en effectuant des rappels de lots et de les retirer du marché dès qu'une non-conformité est détectée. Elle correspond alors à une démarche qualité que doit mettre en place l'entreprise afin d'assurer la sécurité des patients au travers de la qualité des produits.

La traçabilité ascendante, tout comme la traçabilité descendante, vise à assurer en priorité la sécurité des patients en détectant au plus vite les raisons d'une non-conformité relative à un médicament. En règle générale, elle permet d'identifier les origines d'un produit et s'avère utile pour remonter aux causes d'un produit défectueux et éviter que cela se reproduise. La traçabilité ascendante est une obligation légale et doit permettre d'identifier les responsables du produit mis sur le marché lors d'un problème sanitaire, d'améliorer la sécurité des patients, de maîtriser la démarche qualité, d'améliorer les flux logistiques, de respecter la réglementation en vigueur.

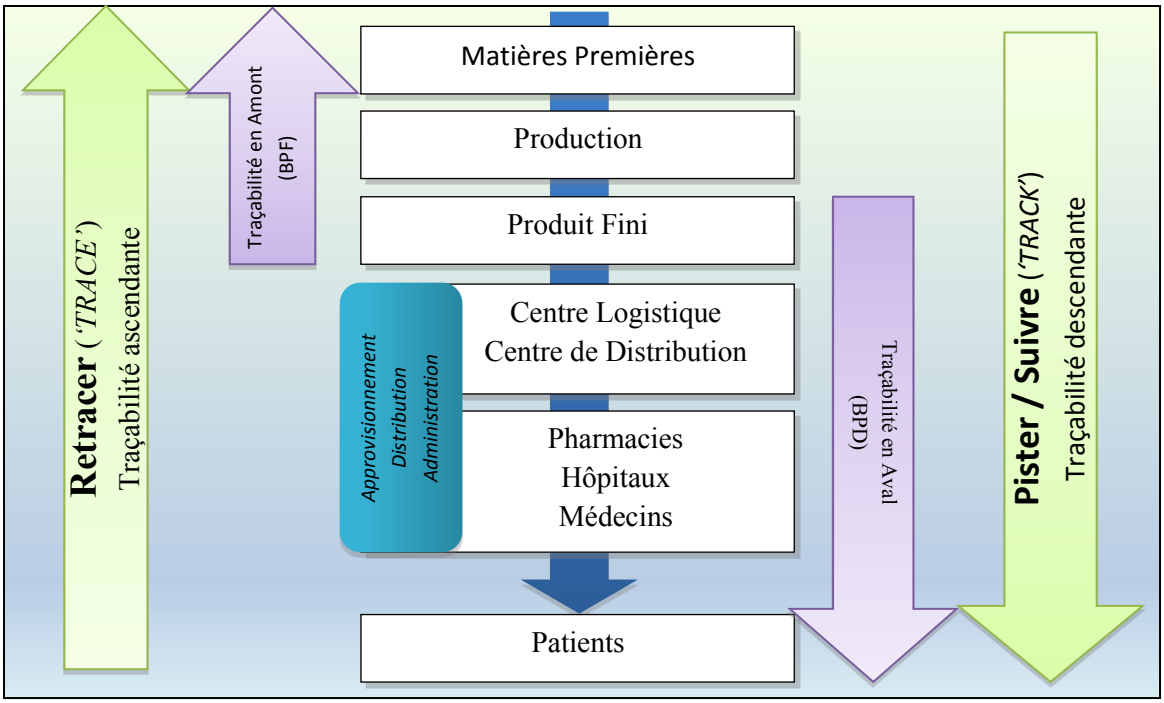


Figure 30 : Schématisation de la traçabilité

1.2.3 LES ENJEUX DE LA TRAÇABILITE ?

La mise en place de système de traçabilité dans le monde de l'industrie pharmaceutique répond donc à une demande réglementaire. Elle a pour objectif de garantir la qualité des produits, de retracer l'historique en cas de retrait de lot, de retrouver ou comprendre un problème ou une erreur et de lutter contre la falsification. Elle a aussi un rôle de police sanitaire afin de lutter contre les abus, en particulier pour les produits stupéfiants.

Mais la traçabilité a également des atouts plus spécifiquement exploitables par les industriels avec des avantages immédiats tels que le fait de disposer d'un état des stocks et d'un inventaire permanent, en temps réel, de contrôler la réception des médicaments, les cycles de production, les livraisons, créer et gérer des lots, de provoquer des rappels ou retraits de marchandises, répondre à une situation de crise, de contrôler des mouvements, des opérations de maintenance, un parc de matériel, ou encore, de pouvoir authentifier ses produits et ses actes, et ainsi se préserver des falsifications.

La traçabilité peut aussi avoir des avantages «capitalisables ». Elle établit des relations de confiance, améliore la performance (efficacité, compétitivité), crée de la valeur (différenciation des produits, de l'entreprise), prévient les risques internes et externes (non-conformité, responsabilité, falsification, détournement de marque ou de réseau de distribution, contrefaçon,...). Selon bon nombre, elle est un support essentiel du développement durable. Ainsi, la traçabilité permet, au-delà du lien de confiance établi avec le patient et les agences réglementaires, de valoriser la chaîne de production et de distribution du médicament. Elle apporte de la valeur ajoutée au produit.

1.2.4 LES DIFFERENTES METHODES DE TRAÇABILITE.

La traçabilité peut être réalisée de manière manuelle ou électronique. L'approche choisie dépend de l'activité, du volume à gérer ainsi que de la politique qualité globale de l'entreprise.

La traçabilité manuelle correspond au mode traditionnel. Elle est simple à mettre en place, peu coûteuse et adaptée aux faibles volumes. Elle est la plus répandue dans le milieu hospitalier ou en distribution de produits réglementés tels que les stupéfiants. Elle peut toutefois s'avérer lourde à gérer et peut être incomplète. Les données peuvent parfois être difficiles à retrouver en cas d'investigation rétrospective et ce type de transcription n'exclue pas l'erreur humaine.

La traçabilité électronique est répandue en milieu industriel. C'est un mode émergeant plus performant et plus complet. Elle facilite les tâches administratives mais elle est également plus couteuse et plus lourde à mettre en place.

La traçabilité électronique permet un suivi des évènements physiques de « la vie du lot » et a pour but de stocker une information en vue de la retrouver rétrospectivement. Cette méthode permet également de confronter directement une information à un référentiel.

L'un des principaux supports de la traçabilité électronique est le code-barres. Il est largement employé à travers toutes les filières. Il permet aussi bien d'identifier un produit qu'une tâche spécifique au travers de mouvements de stock d'un emplacement vers un autre emplacement. Il permet ainsi d'entrer un produit en stock, d'en connaître l'origine, de faciliter l'approvisionnement, de tracer un déplacement et permet ainsi de générer un historique consultable rétrospectivement.

Le code barre présente de nombreuses qualités parmi lesquelles une lecture rapide et fiable, la suppression des erreurs de saisies manuelles, un coût modéré au regard des bénéfices qualitatifs et des enjeux de la traçabilité.

Il présente malgré tout également quelques inconvénients tels que son manque de résistance, la nécessité de mettre en place du matériel pour permettre sa lecture (type scanner) et un stockage d'informations restreint.

D'autres techniques de traçabilité plus ou moins fiables et plus ou moins coûteuses existent tel que l'utilisation par exemple de puce RFID [12] mais ces techniques, n'étant pas utilisées dans l'étude de cas présentée dans ce document, ne seront pas détaillées ici.

1.2.5 CONTEXTE DE L'ETUDE DE CAS.

Pour cette étude de cas, nous nous situons sur un site dépositaire pharmaceutique, prestataire de service pour le compte de laboratoires donneurs d'ordres. Ce site, ouvert depuis Mars 2011, s'inscrit dans une démarche qualité intégrant l'amélioration continue et le Lean Management comme processus permanents.

Initialement, la traçabilité sur le site se limitait à une traçabilité de lot et à l'enregistrement des mouvements de stocks suite à une traçabilité sur les mouvements aux emplacements, cette dernière s'arrêtant globalement après l'emballage des commandes.

Dans le cadre d'une amélioration continue et en partenariat avec l'un des laboratoires« clients », le système de traçabilité du site a été repensé pour permettre l'arrivée d'un nouveau marché de distribution. Le but est d'avoir une traçabilité par palette dès l'entrée sur le site et jusqu'à la mise des produits dans le camion. Parallèlement, d'un point de vue Lean Management, cette démarche s'appuie sur une réflexion d'optimisation des processus afin d'éliminer le gaspillage de temps et de gagner en productivité.

C'est cette réflexion, suivie de sa mise en application sur le site, que nous allons développer au travers de ce chapitre, commençant tout d'abord par les matériels impliqués dans le projet, suivi par une revue des processus initiaux appliqués, avant de détailler les résultats obtenus, et de conclure sur une discussion développant les difficultés rencontrées et sur les éventuelles autres possibilités d'amélioration soulevées lors de ce projet.

2 MATERIELS IMPLIQUES DANS LE PROJET

2.1 LE SYSTEME DE TRAÇABILITE UTILISE

Aux vues de l'activité du site, il a été choisi l'utilisation d'un système informatique dit « *Warehouse Management System* » (WHS) pour gérer la traçabilité. Ce système s'occupe initialement de la gestion de la production et des différentes tâches associées. Y inclure la traçabilité s'avère donc un avantage certain pour l'enregistrement de celles-ci. Les fonctions principales fournies par ce système informatique à ces fins sont :l'enregistrement des données, le stockage et l'archivage des données, le traitement de requêtes de base de données diverses.

Le système doit être fiable et cette fiabilité démontrée par une qualification/validation. Il doit refléter l'exact déroulement des opérations réalisées physiquement et inversement, chacune des tâches physiques effectuées doivent correspondre à l'enregistrement qui en est fait. Pour cela, chaque mouvement de stock réalisé physiquement est tracé informatiquement suivant les procédures décrites dans les paragraphes suivants.

La méthode choisie pour l'enregistrement de ces différents mouvements a été la lecture par code barre.

2.2 LE SUPPORT MATERIEL NECESSAIRE

Le système WHS est utilisable sur deux types de supports :

- Sur ordinateur, le système permet la gestion de l'entrepôt et une bonne visibilité des stocks et des tâches effectuées. Il est surtout utilisé pour les tâches administratives et la gestion de la production

- Sur RDT (Terminal radio fréquence présenté en Figure 31), petit et facilement manipulable, il sert principalement aux enregistrements par les opérateurs des tâches de production par lecture code barre

Figure 31 : Exemple d'un RDT

2.3 AGENCEMENT GLOBAL DE L'ENTREPOT

L'entrepôt, tel que le montre la Figure 32, est organisé de façon à avoir un flux linéaire des produits.

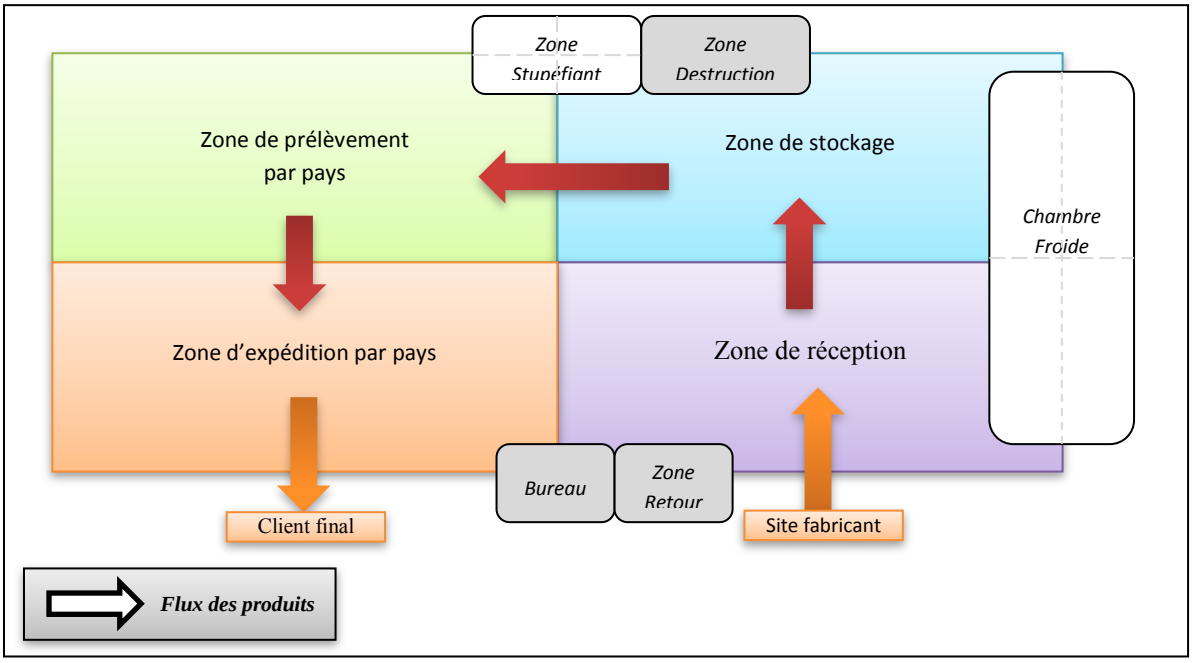


Figure 32 : Schématisation de l'organisation de l'entrepôt étudié

Les zones de la chambre froide et des stupéfiants suivent la même organisation interne que celle de l'entrepôt principal.

La zone retour est une zone spécifique où les produits retournés sont en attente de décision sur leur devenir (mise en destruction ou remise en stock).

La zone destruction correspond à une zone de stockage de produits avariés, non conformes, de rappels de lot ou de produits falsifiés en attente de destruction sous contrôle d'huissiers.

3 PROCESSUS INITIAL DE TRAÇABILITE ETUDIE

Pour garantir une bonne traçabilité, chaque opérateur a son propre nom d'utilisateur et mot de passe qui permet l'enregistrement du « qui a fait quoi et quand ». Ces identifiants sont strictement personnels et d'aucune façon ne doivent être empruntés par un autre opérateur.

Tous les processus doivent être suivis par les opérateurs tels qu'ils sont prédéfinis, écrits et validés, de façon à respecter le déroulement des opérations tel qu'elles sont tracées dans le système.

Chaque étape possède sa procédure ainsi que ses modes opératoires. L'enregistrement des tâches se fait directement via le système informatique, il n'y a pas de fiche d'enregistrement en tant que telle (but du zéro papier)

3.1 LES DIFFERENTES ETAPES ETUDIEES

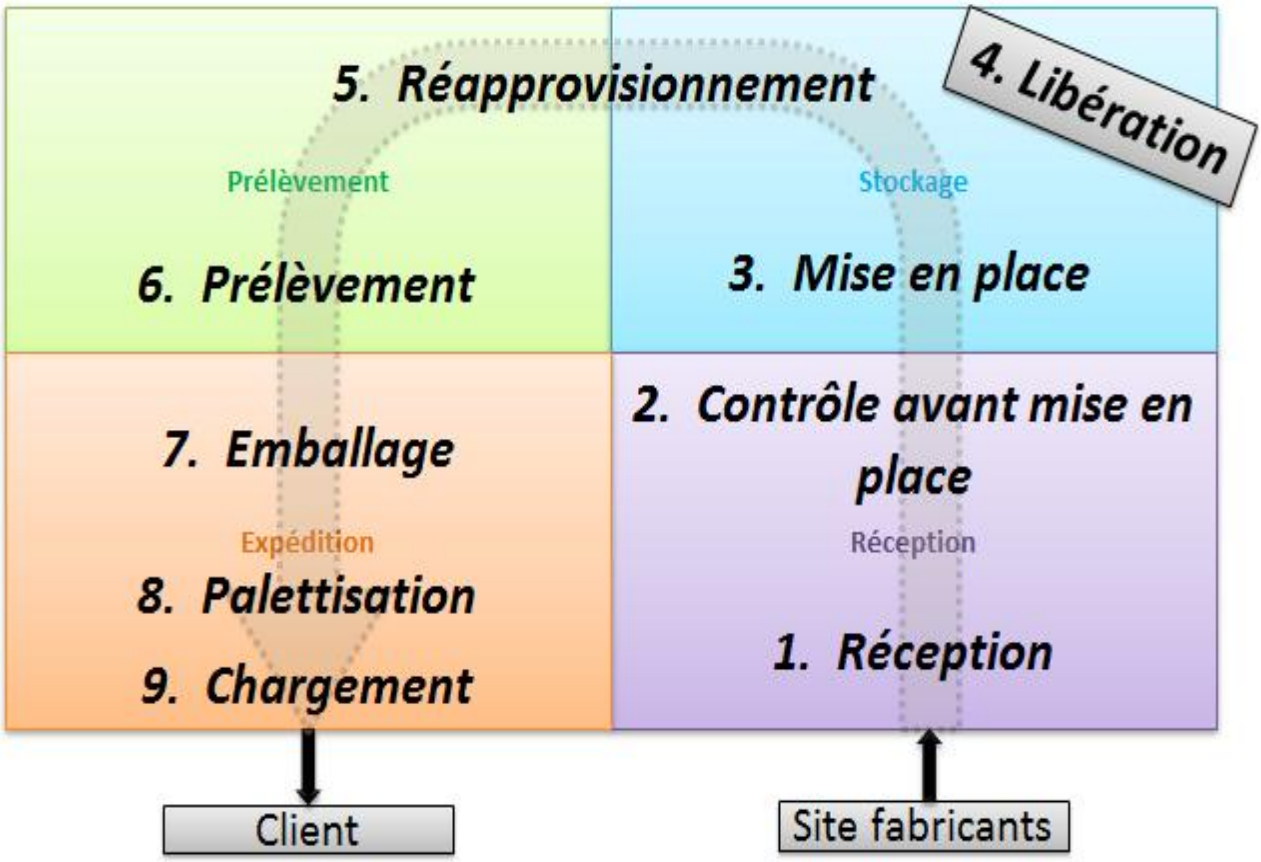


Figure 33 : Schématisation des différentes étapes impliquées dans le projet suivant le flux de l'entrepôt

3.2 ETAPE 1 : RECEPTION DE PALETTES EN PROVENANCE DES SITES FABRICANTS OU DE RETRAITEMENTS ET MISE EN STOCK DES PRODUITS

Deux types de réception sont possibles : Réception avec informations globales ou détaillées.

Le processus de réception est schématisé dans la Figure 34.

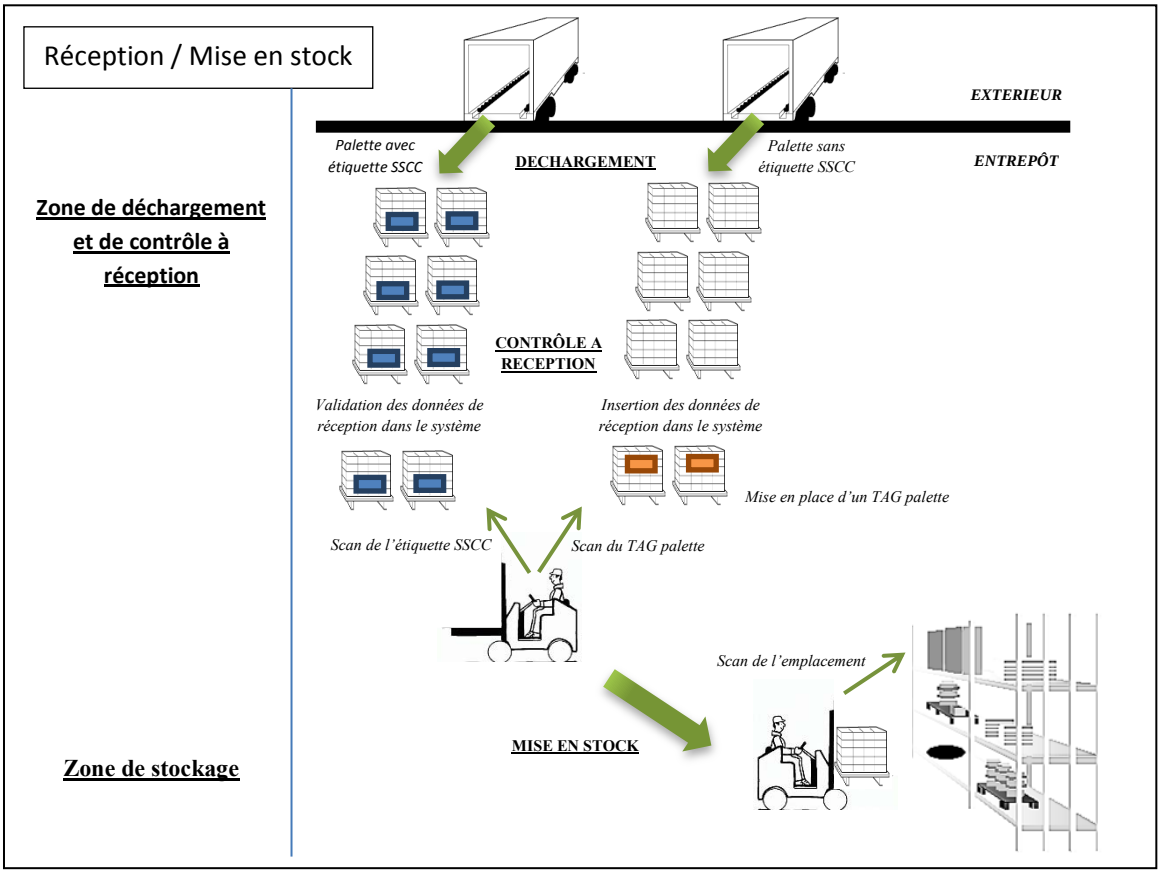


Figure 34 : Schématisation des processus de Réception et Mise en stock

Cas d'une réception avec informations détaillées : (40% des cas)

Les données nécessaires à la réception sont transmises au système à la création du numéro de réception (Inbound Delivery Notification) par le client. Ces données sont alors accessibles via la lecture d'une étiquette SSCC (Serial Shipping Container Code)[13] apposée sur les palettes reçues.

Un contrôle physique des produits est réalisé puis comparé aux données pré-renseignées dans le système avant la validation informatique de la réception. Une fois que tous les critères sont conformes pour le produit considéré, la réception est validée par l'opérateur.

Une mise en stock par rangement en palettier est ensuite réalisée. L'opérateur scan l'étiquette SSCC. Le système lui indique un emplacement libre dans l'entrepôt, suivant un stockage aléatoire ou dans une zone prédéfinie pour le cas des narcotiques et stupéfiants.

Arrivé à cet emplacement, l'opérateur scanne l'emplacement puis y dépose sa palette.

Cas d'une réception avec informations globales : (60% des cas)

Seul le numéro de réception contenant le code matériel et la quantité globale des produits à recevoir est inséré dans le système par le client. Toutes les autres données (dates de fabrication, de péremption, numéro de lot…) sont à entrer manuellement dans le système grâce à la liste de colisage initialement fournie par le client.

Un TAG palette unique pré-imprimé est apposé sur chaque palette. Une comparaison entre les produits physiquement reçus et cette liste de colisage est réalisée avant la validation informatique de la réception.

Un rangement en palletier est ensuite réalisé. Pour cela, l'opérateur scanne le TAG palette. Le système lui indique alors un emplacement libre dans l'entrepôt. Arrivé à cet emplacement, l'opérateur scanne l'emplacement puis y dépose sa palette.

3.3 ETAPES 2 ET 3 : CONTROLE AVANT MISE EN PLACE ET MISE EN PLACE

Avant la mise en place du projet, l'étape 2 n'existe pas.

Pour effectuer la mise en place, le cariste doit scanner le Tag ID de la palette (préimprimé ou l'étiquette SSCC). Le système lui attribue un emplacement de stockage libre dans l'entrepôt. Le cariste doit scanner cet emplacement pour valider la mise en place.

3.4 ETAPE 4 : GESTION DES STATUTS ET LIBERATION DES PRODUITS

Lorsqu'un produit est réceptionné dans l'entrepôt, il se trouve en statut 'Locked/QI' (Quality Inspection) dans le système. C'est un statut de quarantaine en attendant le traitement du dossier de lot pour libération.

Ce dossier contient l'ensemble des documents de transport (lettre de voiture, ticket de suivi de température liste de colisage et fiche de déchargement) ainsi que les documents propres au lot (certificat d'analyse et fiche de contrôle des produits). Suivant le lieu d'expédition, des documents réglementaires d'autorisation d'exportation doivent également être présents tel que l' « UE release ». Enfin, d'autres documents spécifiques à certains types de produits comme les vaccins par exemple peuvent être fournis.

Une fois la réception terminée, le dossier est traité par le service qualité. Une revue globale du dossier de lot est faite avec un contrôle notamment des conditions de transport, de la présence et de la conformité de la documentation obligatoire sur le lot.

Une fois que le dossier répond aux exigences de libération, le service qualité modifie le statut du lot informatiquement avec un passage du statut 'Locked/QI' au statut 'Unlocked' donnant ainsi l'autorisation de distribution du lot.

En cas de problème qualité ou de mise en quarantaine d'un produit, le laboratoire client, grâce à une interface permettant le partage de la gestion de stock, peut passer ce produit en 'QCHold', c'est-à-dire apposer une restriction sur le produit empêchant ainsi tout mouvement de stock sur celui-ci. Ce statut permet de sécuriser un stock ayant potentiellement un problème pouvant avoir un impact sur la Santé Publique.

En cas de non-conformité ou d'anomalie sur certains produits, et avec accord du client, ceux-ci sont passés en statut 'Locked/Blocked' et destinés à la destruction.

Ce blocage peut être appliqué à réception ou après libération dans le cas de survenue d'évènements exceptionnels mais également lorsque le produit arrive à sa date limite de distribuabilité, qu'il est périmé ou qu'il est en version obsolète[14].

Dans les cas spécifiques des retours, les produits arrivent en statut 'locked/return'.

Après une analyse approfondie de l'état de ces produits (inviolabilité, date de péremption, état général, condition de retour…) via un dossier de lot spécifique (intégrant notamment en plus un contrôle général de l'état des produits, de la conformité du conditionnement et de la présence d'un système d'inviolabilité), un passage en statut 'unlocked' ou 'locked/blocked' est appliqué, suivant la décision prise par le client de remettre le produit en stock ou en destruction.

Les produits « froids » sont systématiquement mis en destruction alors que pour les produits « ambiants », l'enjeu financier entre en considération dans une remise en stock.

Tout changement de statut ou de condition des produits est tracé dans le système. La gestion des statuts par la qualité est résumée en Figure 35.

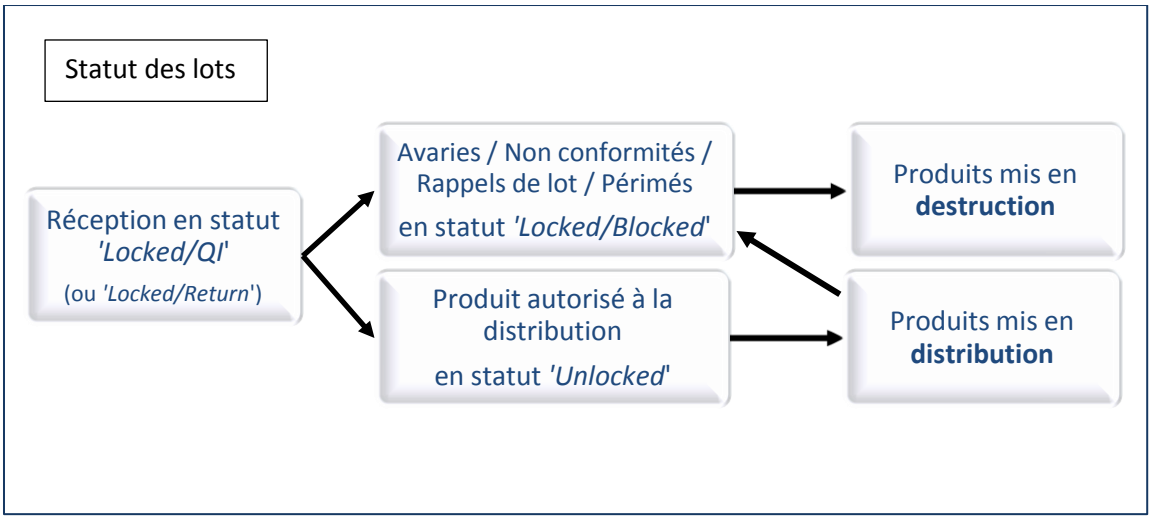


Figure 35 : Gestion des statuts

3.5 ETAPE 5 : REAPPROVISIONNEMENT DE LA ZONE DE PRELEVEMENT

Une fois le produit libéré par la qualité, il devient distribuable et peut être mis en zone de prélèvement.

Le processus de réapprovisionnement de la zone de prélèvement est schématisé en Figure 36

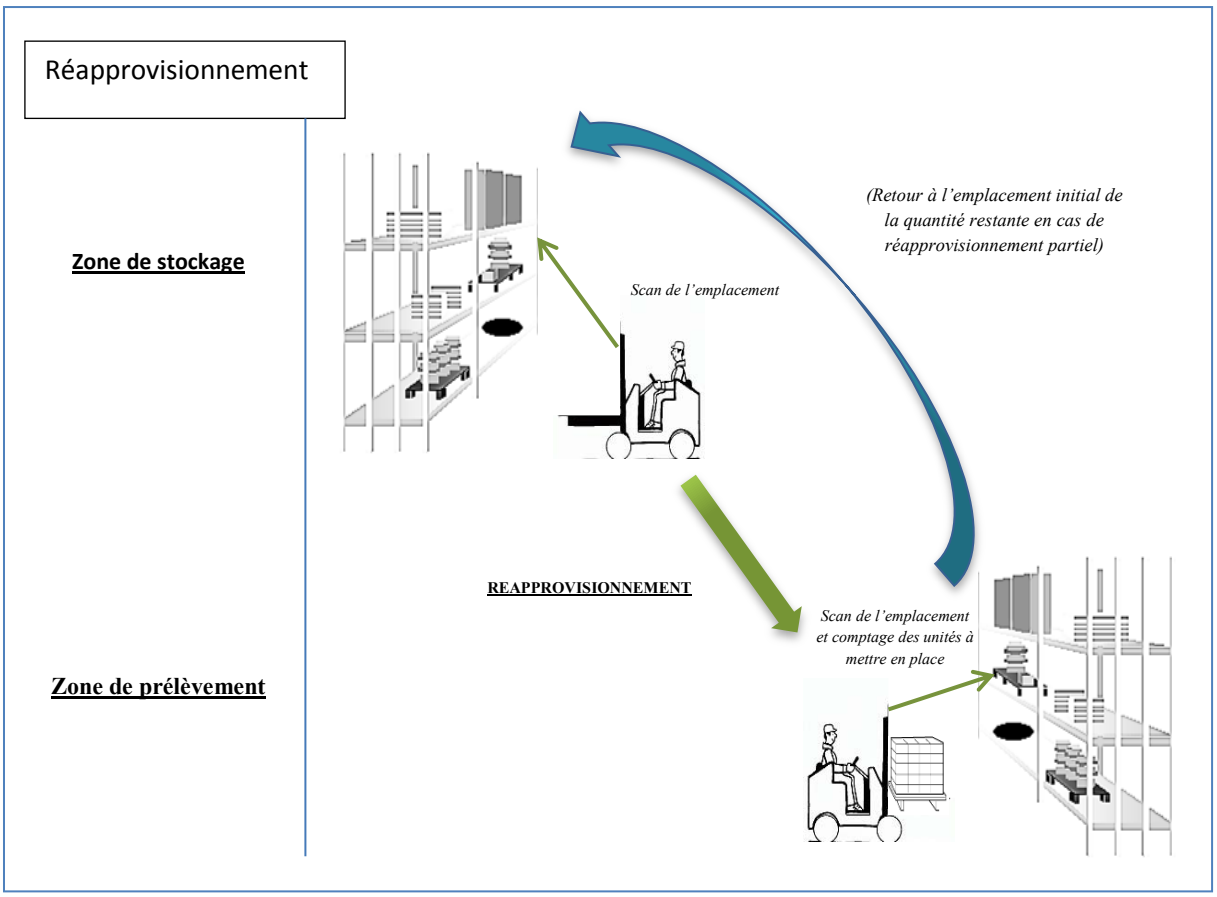


Figure 36 : Schématisation du processus de réapprovisionnement des emplacements

Lorsqu'un emplacement de prélèvement arrive en dessous du seuil de quantité de produits prédéfini, une tâche de réapprovisionnement est automatiquement générée par le système.

Pour réaliser cette tâche, l'opérateur se rend à l'emplacement indiqué par le système via son RDT. Il scanne cet emplacement et prends sa palette.

En cas de réapprovisionnement partiel (quantité demandée inférieure à la quantité présente sur la palette), l'opérateur remplit une fiche de suivi des réapprovisionnements de manière à conserver une trace de l'emplacement de départ de cette palette (enregistrement manuel).

Le système indique ensuite l'emplacement de prélèvement à réapprovisionner. L'opérateur scanne cet emplacement et y dépose la quantité de produits demandée.

Au cas où des produits resteraient à l'emplacement indiqué, l'opérateur doit préalablement s'assurer que ces produits correspondent bien au même numéro de lot que les produits issus du réapprovisionnement. Aucun mélange de lot ne doit être effectué sur une même palette.

Le système gérant l'exigence de traçabilité par numéro de lot, si les produits restants ne sont pas du même lot, une erreur de stock est à envisager. L'opérateur doit donc prévenir un agent de stock qui se chargera de la gestion de cette anomalie.

Dans le cas de réapprovisionnement partiel, l'opérateur doit replacer le reste de sa palette à l'emplacement de stockage initial inscrit sur sa fiche d'enregistrement.

Seuls les produits avec le statut '*Unlocked*' peuvent être placé en zone de prélèvement.

3.6 ETAPE 6 : PREPARATION / PRELEVEMENT DES COMMANDES

La commande est initiée par le laboratoire client.

La commande apparaît alors sous le statut '*Released*' et correspond à un volume prédéterminé suivant la taille de la commande (quantité de pièce commandée par le client final).

Les statuts des commandes dans le système sont schématisés dans la Figure 37

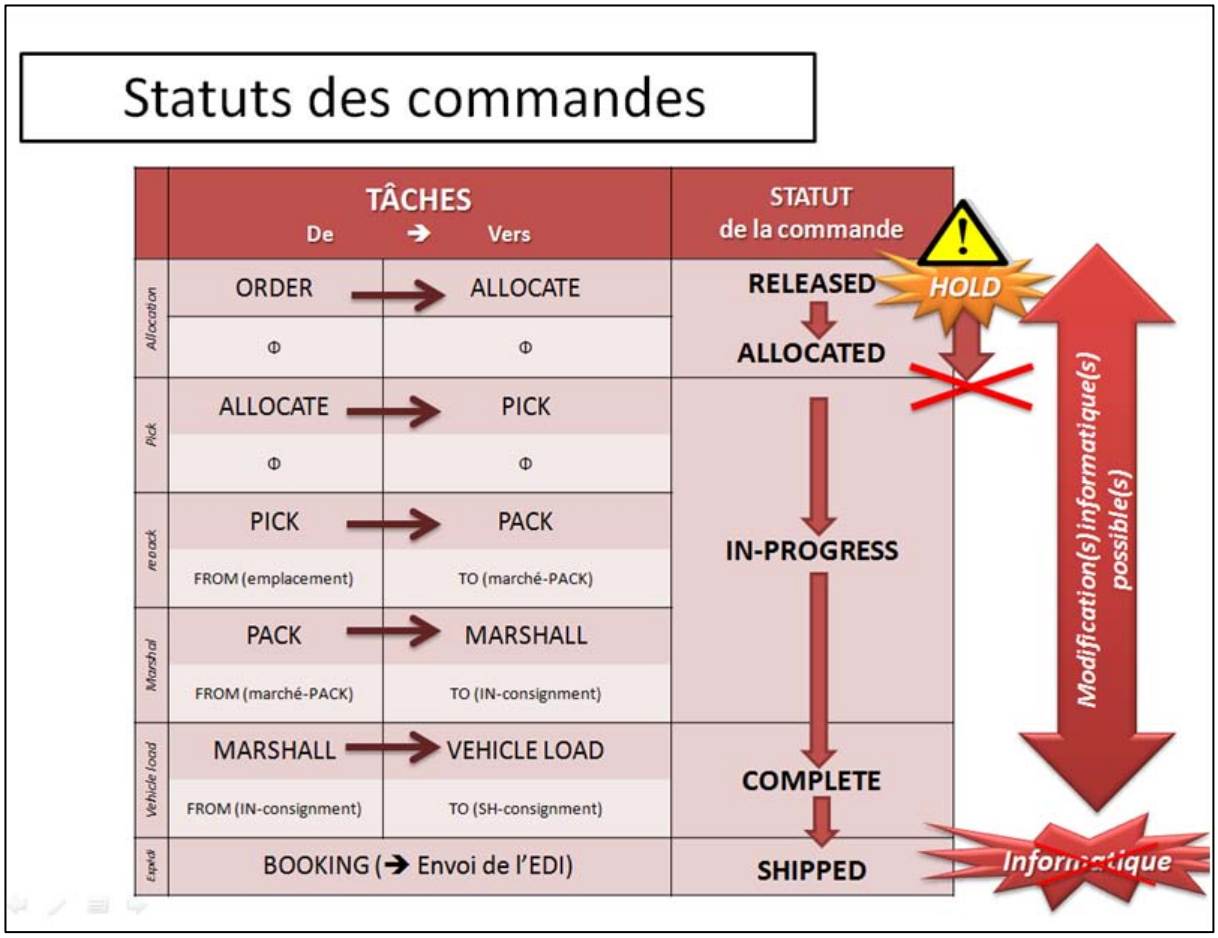


Figure 37 : Gestion du statut des commandes

Une fois arrivée dans le système, la commande est allouée par un chef d'équipe. La commande change alors de statut et passe en '*In Progress*'.

La préparation des commandes est schématisée Figure 38.

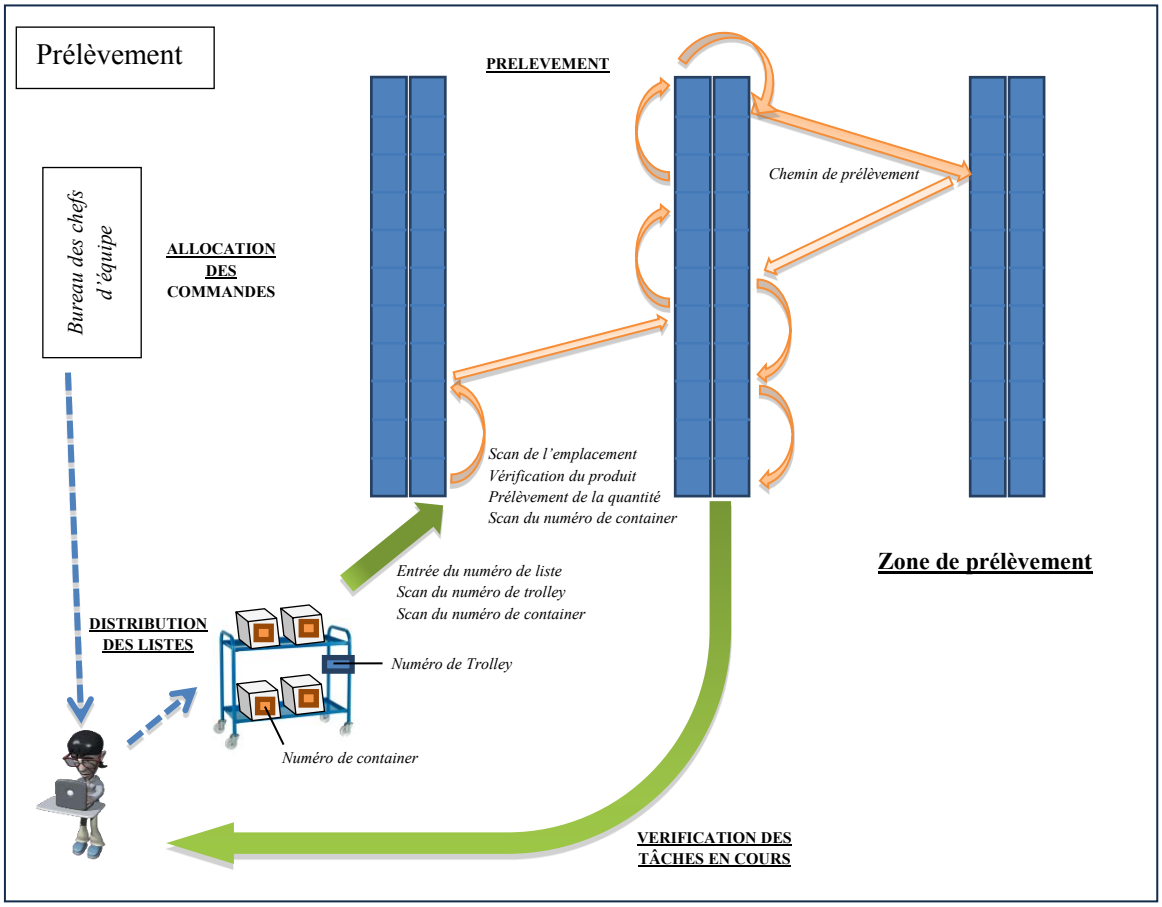


Figure 38 : Schématisation du processus de préparation des commandes

Le système va grouper les commandes de même volume pour en faciliter leur préparation. Un numéro de liste est attribué à chaque groupement.

Les commandes dites « '*High* volume » sont toujours préparées individuellement.

L'information est transmise à un opérateur de contrôle qui va coordonner la distribution des listes de commandes aux opérateurs de prélèvement.

L'opérateur de prélèvement doit alors préparer un trolley auquel il attribue un numéro de trolley au format TROXXXXXXX.

Sur celui-ci, il place le nombre de container correspondant au nombre de commandes à préparer et leur attribue un numéro unique au format BINXXXXXX. (Un numéro de container devra correspondre à une seule commande alors qu'un numéro de trolley correspond à un groupement de commande.)

Une fois le trolley prêt, l'opérateur peut commencer son prélèvement. Pour cela, il entre manuellement dans son RDT son numéro de liste, scanne son numéro de trolley puis scanne son premier numéro de container. Le système lui indique alors un emplacement.

L'opérateur scanne cet emplacement pour obtenir les informations de prélèvement. Le système indique le produit, sa référence, le lot et la quantité à prélever. L'opérateur contrôle alors le numéro de lot et la désignation du produit et prélève la quantité demandée puis scanne de nouveau le numéro de container pour valider le container de destination des produits.

Le système indique à l'opérateur les produits à prélever suivant un chemin de prélèvement logique :

- Toutes les quantités correspondant à la même référence et appartenant au même numéro de liste sont prélevées en même temps.
- Une fois toutes ces quantités entièrement prélevées, le système passe à l'emplacement suivant et ainsi de suite jusqu'au prélèvement de la dernière unité demandée.

Lorsque l'ensemble des prélèvements du trolley est terminé, l'opérateur de prélèvement retourne auprès de l'opérateur de contrôle afin de vérifier que toutes les tâches de prélèvements ont bien été réalisées avant de passer à l'étape suivante.

3.7 ETAPE 7 : EMBALLAGE DES COMMANDES

Une fois la commande entièrement prélevée, un opérateur d'emballage se charge de son contrôle et de son colisage.

Pour cela, il scanne le numéro de container. Le système lui propose alors un écran subdivisé en 2 parties : La partie de gauche correspond aux différents produits de la commande à contrôler qui basculeront dans la partie de droite une fois le contrôle effectué et validé.

L'opérateur d'emballage doit contrôler la quantité de produit prélevé puis scanner le code barre ou le data matrix[15] d'une unité pour en valider la référence. (Voir Figure 39)

Figure 39 : Exemple de Data Matrix

Une fois le contrôle terminé, l'opérateur finalise le colisage en rangeant les produits les plus lourds dans le fond du carton et en calant les produits avec des « frites » de papier de façon à éviter des mouvement pouvant engendrer la détérioration de ceux-ci. Il étiquette ce dernier avec une étiquette transporteur et suivant le code couleur du marché destinataire. La commande passe alors en statut '*Complete'.*

Les cartons fermés et identifiés sont mis sur une palette selon le même principe : les cartons les plus lourds en dessous, les plus légers sur le dessus. Et en cas de nécessité, ils doivent également être calés avec des « frites » de papier.

Une fois la hauteur maximum atteinte (selon spécification du client et du transporteur), la palette est déplacée sur le quai d'expédition pour l'étape suivante.

3.8 ETAPES 8 ET 9 : PALETTISATION ET EXPEDITION DES COMMANDES

Une fois la palette sur le quai d'expédition, un opérateur d'expédition se charge de la filmer et de finir l'étiquetage de la palette si nécessaire. Les tâche d'expédition sont schématisées Figure 40.

Une fois le camion à quai, les palettes peuvent être chargées et l'expédition de la commande peut être clôturée. Un EDI (Electronic Data Interchange)[16] est envoyé au transporteur pour l'informer du chargement et des produits expédiés. La commande passe alors en statut '*Shipped*'. A partir de ce moment, plus aucun mouvement informatique n'est possible sur cette commande ou sur ces produits au sein du site de distribution.

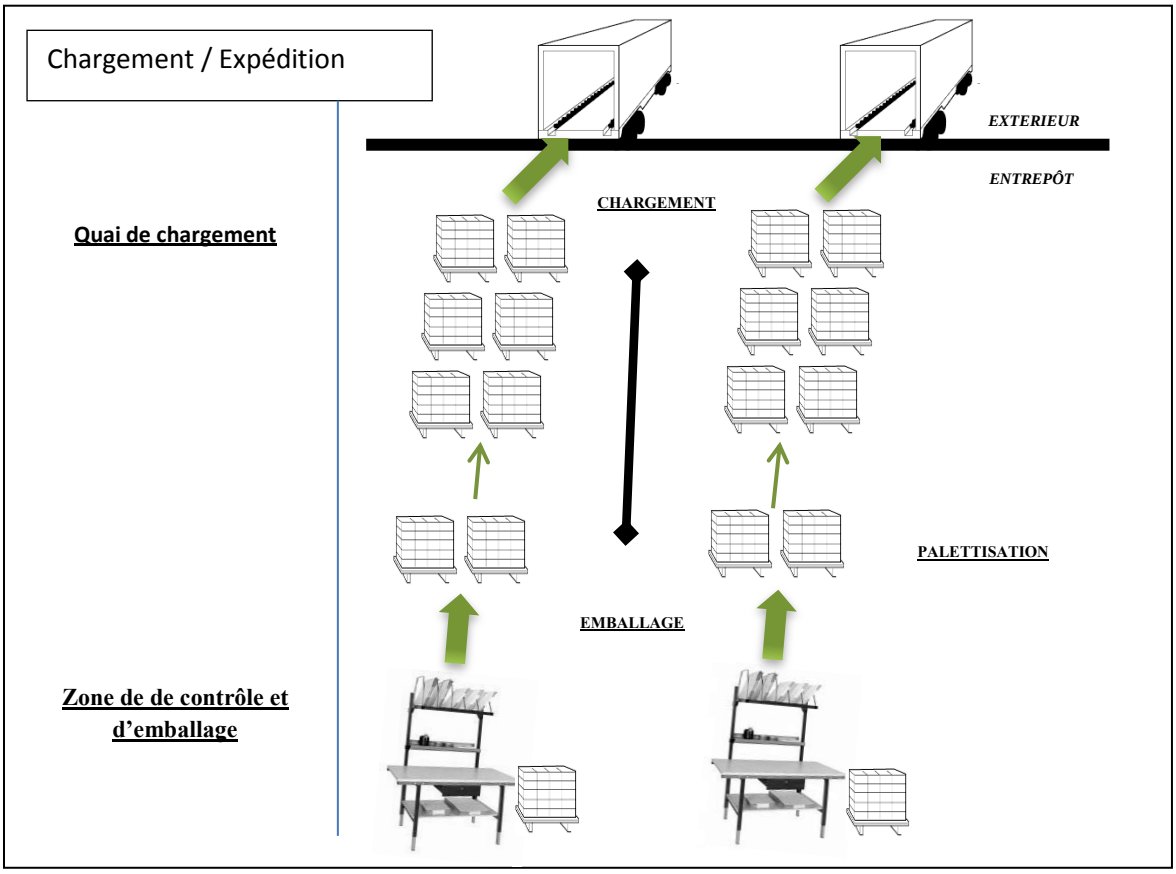


Figure 40 : Schématisation du processus d'expédition

4 DETERMINATION DES PREREQUIS ET CHOIX DES REFERENTIELS

4.1 CONTEXTE DU PROJET

Nous nous situons sur un site de logistique pharmaceutique, établissement dépositaire agissant par contrat « pour ordre et pour compte » des laboratoires clients.

Suite à la mise à jour du cahier des charges avec ces laboratoires clients, un nouveau besoin de traçabilité est apparu avec une demande de traçabilité « palette » plus fine.

Pour répondre à cette demande, l'ensemble des tâches logistiques doivent être revues et de nouvelles solutions apportées pour permettre d'améliorer et compléter le système de traçabilité déjà existant.

Au niveau réglementaire, le site est soumis aux BPD.

4.2 ANALYSE DE RISQUE DU PROCESSUS INITIAL ET EVALUATION DES BESOINS

L'analyse de risque a été faite conjointement avec le pharmacien responsable, un pharmacien adjoint et la directrice de site afin de mettre en évidence les manquements du système initial pour répondre à la demande du cahier des charges, ainsi que déterminer les axes d'amélioration à envisager avant de soumettre ces exigences au service de développement informatique.

4.2.1 DEFINITION D'UNE ANALYSE DE RISQUE

L'analyse des risques doit :

- couvrir les différentes phases d'exploitation de l'installation, c'est-à-dire le fonctionnement normal, la phase de maintenance, la phase d'arrêt, la phase de remise en route sans oublier de traiter des marches dégradées ;
- permettre d'identifier de manière exhaustive les scénarios d'incidents ;
- évaluer la probabilité d'occurrence, la cinétique et la gravité des scénarios d'incidents ;
- permettre d'identifier et caractériser les performances des mesures de maîtrise des risques (MMR) qui permettent de prévenir et limiter les conséquences des scénarios d'incidents ;
- permettre de juger de l'acceptabilité des risques et de les hiérarchiser.

Cette analyse de risques est menée selon le processus de management du risque décrit dans l'ICH Q9 (12)

Il préconise une approche systématique de la gestion des risques « qualité » comme méthode aidant à communiquer sur les risques et leur moyen d'atténuation. Ce processus est présenté Figure 41 suivante

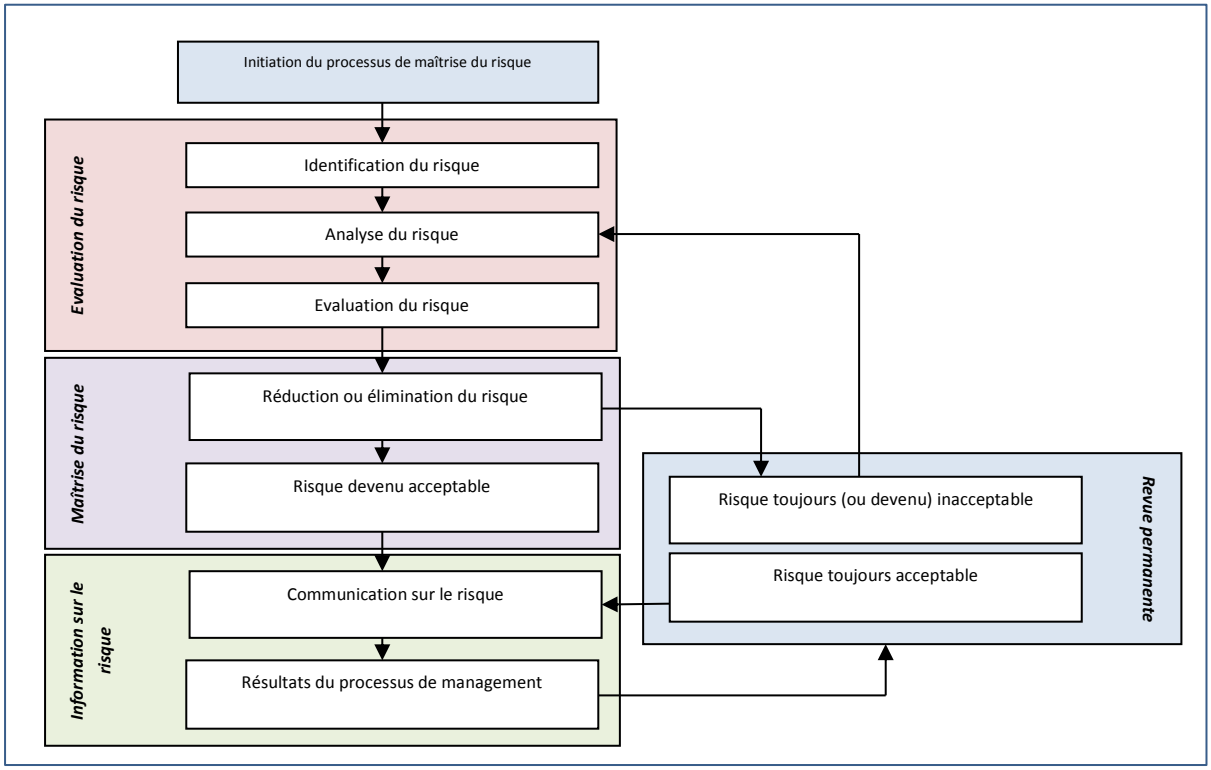


Figure 41 : Méthode de gestion du processus d'analyse de risque

Cette gestion permet de donner les moyens d'identifier les risques inhérents au processus, de qualifier ces risques et de mettre en place un plan d'action approprié au regard des résultats obtenus.

Elle permet également de promouvoir la transmission des connaissances au sein de l'entreprise, la démarche s'appuyant sur la collecte et l'analyse de données ainsi que d'inscrire l'entreprise dans une démarche d'amélioration continue, d'augmentation de la productivité et des performances.

Différents outils permettent d'identifier et d'évaluer le risque. Celui utilisé dans notre cas est présenté ci-dessous.

4.2.2 LA METHODE D'ANALYSE DES MODES DE DEFAILLANCE, DE LEURS EFFETS ET DE LEUR CRITICITE (AMDEC)

L'AMDEC est un outil de sûreté de fonctionnement et de gestion de la qualité. C'est essentiellement une démarche inductive, aussi exhaustive que possible, qui consiste à identifier au niveau d'un système ou d'un de ses sous-ensembles, les modes potentiels de défaillance de ses éléments, leurs causes et leurs effets.

Cette démarche est complétée par une recherche des dispositions existantes (contrôles, préventifs ou non) en mesure de détecter la cause avant qu'elle n'entraîne la défaillance et d'une recherche des recommandations permettant de réduire ou de supprimer la cause ou son impact.

L'évaluation de la criticité des modes de défaillance permet leur hiérarchisation. On traitera en priorité les causes des modes de défaillance présentant les plus fortes criticités.

On se doit de fixer un seuil d'acceptabilité, au-dessus duquel toute criticité doit être réduite, par un plan d'action adapté (reprise de conception, plan de maintenance, action de surveillance, …).

Pour chaque mode de défaillance, on identifie :

- sa (ses) cause(s) ;
- ses effets (conséquence) ;
- son indice de fréquence (récurrence) ;
- son indice de gravité ;
- son indice de maîtrise (probabilité de détection, performance d'équipement, formation et expérience du personnel, procédures et enregistrements existants).

Le Tableau 3 correspond à un exemple d'aide à la détermination de ces indices.

L'importance du risque est déterminée par le Risque Brut. Elle ne prend pas en compte le degré de maîtrise du risque et est obtenue par le produit (indice de fréquence) x (indice de gravité). Elle permet de classer le risque comme risque négligeable (en vert dans le Tableau 4), acceptable (en orange) et inacceptable (en rouge).

La criticité du risque est obtenue par le produit (indice de fréquence) x (indice de gravité) x (indice de maîtrise). Plus le produit est grand et plus le mode de défaillance est critique.

La hiérarchisation de la criticité des risques permet de focaliser son attention sur les risques réels. Elle permet de classer la criticité comme criticité négligeable (en vert dans le Tableau 4), acceptable (en orange) et rédhibitoire (en rouge).

Une mise en place de plans d'action doit permettre la réduction de ces risques à un niveau acceptable.

Tableau 3: Exemple de Tableau d'aide à la cotation des risques selon la méthode AMDEC

Cotations		1	2	3	4
Fréquence F		Jamais ou presque jamais observé ou annuel	Observé de temps en temps, mais pas de manière régulière ou mensuel	Souvent observé ou de manière régulière ou hebdomadaire	Observé très régulièrement ou journalier
Gravité G		Impact négatif sans conséquence	Impact négatif avec faible(s) conséquence(s)	Impact négatif avec conséquence(s) importante(s) mais réversible(s)	Impact négatif avec conséquence(s) considérable(s) et irréversibles
Maîtrise* M	**Détection**	Efficace, et Rapide	Efficace, mais lente	Insuffisante	Inexistante ou impossible
	Equipement	Performance optimale	Performance suffisante, mais pouvant être optimisée	Performance insuffisante	Inexistant
	Personnel	Formé au poste, et Expérimenté, et Applique les instructions	Formé au poste, mais : manque d'expérience (nouvel embauché, intérimaire...) et/ou n'applique pas toujours les instructions	Non formé, et sans expérience	Pas de personnel
	Procédures et Enregistrements	Formalisés, et Adaptés, et Appliqués	Formalisés mais : à améliorer, et/ou pas toujours appliqués	Non formalisés, et/ou Inadaptés, et/ou Jamais appliqués	Inexistants

*** Remarque : Choisir la cotation de Maîtrise la plus défavorable (exemple : si Détection=1 Equipement=1 Personnel=3 et Procédures et Enregistrement=2 alors Maîtrise=3).**

Tableau 4 : Tableau de correspondance de l'importance et de la criticité des risques

Le risque brut correspond au risque initial sans l'évaluation des moyens mise en place (c'est à dire la Maîtrise).

F/G	1	2	3	4
1	1	2	3	4
2	2	4	6	8
3	3	6	9	12
4	4	8	12	16

Risque Brut = F x G = importance du risque

Le risque brut détermine la classe de risque :
La criticité ou priorité d'action correspond à l'importance du risque.
On distingue 3 phases nécessitant une cotation ;
Plus la valeur est élevée, plus la nécessité de mettre en place des mesures pour réduire ce risque est important.
Selon le score obtenu, le risque étudié sera acceptable ou nécessitera des mesures.

A: Criticité négligeable, aucune action	B: Criticité acceptable, une série de mesure(s) et d'action(s) est à prévoir pour limiter le risque	C: Criticité rédhibitoire, une série de mesure(s) et d'action(s) est à prendre immédiatement avec un suivi rigoureux.

1 21 42 64

Criticité du Risque = F x G x M = hiérarchisation du risque

Plan d'action
Après avoir identifié les risques les plus importants, il est nécessaire de mettre en place des mesures et actions.

L'intégralité de l'analyse de risque ayant abouti à la rédaction des besoins de l'entreprise se trouve en Annexe 2.

4.2.3 REDACTION DES BESOINS DE L'ENTREPRISE

Le document stipulant ces besoins a initialement été rédigé en anglais le 22/06/2012 par le pharmacien en charge du projet, en collaboration avec la directrice de site selon les conclusions de l'analyse de risques puis retravaillé au fur et à mesure du développement informatique et des solutions proposées par le service support. Les besoins originaux d'amélioration des processus pour une amélioration de la traçabilité sont développés ci-dessous.

- ***GENERALITES***

La décision prise est d'utiliser un seul type d'étiquette (dimensions) et un seul type d'imprimante (imprimante mobile) pour l'ensemble des processus.

- ***RECEPTION***

BUT de la modification : Apposer nous-même une identification unique sur chaque palette qui pourra être utilisée tout au long du processus de distribution au sein de l'entrepôt.

Indépendant du type de réception, nous avons besoin d'imprimer 2 exemplaires de l'étiquette pour chaque palette. La première sera collée directement sur le premier carton en bas à droite (carton devant être pris en dernier lors du prélèvement) de la palette et l'autre sur le film.

L'étiquette doit contenir les renseignements suivants :

- Un Tag ID (sous format code à barres et sous format lisible à l'œil nu)
- La Référence (sous format code à barres et sous format lisible à l'œil nu)
- Le Numéro de lot (sous format code à barres et sous format lisible à l'œil nu)

- ***MISE EN STOCK***

BUT de la modification : s'assurer que la bonne étiquette est bien placée sur la bonne palette et que la bonne palette est mise au bon emplacement.

Le Tag ID doit être scanné par le cariste à la prise de la palette et l'emplacement destinataire scanné pour valider la mise en place dans le système.

- ***REAPPROVISIONNEMENT DE PALETTES COMPLETES***

BUT de la modification : s'assurer du prélèvement de la bonne palette et de sa mise au bon endroit en zone de préparation.

Le système indique l'emplacement à prélever, et l'opérateur va scanner le Tag ID de la palette pour valider le réapprovisionnement. Le scannage de l'étiquette SSCC est proscrit.

En cas de mauvais Tag ID, un message d'erreur doit pouvoir apparaître et il ne doit pas exister le moyen de valider manuellement la palette.

Le système montre l'emplacement final et l'opérateur doit scanner celui-ci afin de valider le « juste » réapprovisionnement.

Si l'emplacement est censé être complètement vide, alors le système affiche un message à l'écran «Emplacement vide, ok? » et l'opérateur doit valider.

Dans ce cas, la quantité totale de la palette doit être transférer vers l'emplacement de prélèvement.

- ***REAPPROVISIONNEMENT DE QUANTITE PARTIELLE DE PALETTES.***

BUT de la modification : s'assurer du prélèvement de la bonne palette et de la bonne quantité ainsi que de sa mise au bon endroit en zone de préparation et du retour au bon emplacement de la quantité résiduelle.

Le système indique l'emplacement à prélever, et l'opérateur doit scanner le Tag ID de la palette pour valider le réapprovisionnement. Le scannage de l'étiquette SSCC est proscrit.

En cas de mauvais Tag ID, un message d'erreur doit apparaître. Une validation manuelle de la palette doit être rendu impossible.

Le système montre l'emplacement final et l'opérateur doit scanner celui-ci afin de valider le réapprovisionnement.

Si l'emplacement est censé être complètement vide, alors le système affiche un message dans l'écran « Emplacement vide, ok? » et l'opérateur doit valider.

Le système affiche le nombre de cartons et le nombre de pièces à réapprovisionner et l'opérateur doit confirmer la quantité qu'il délivre physiquement.

Le système imprime une étiquette pour chaque carton validé (Attention en cas de carton incomplet. *Ex*: quantité à réapprovisionner : 125 unités, pack config de 100 unités par carton, nous avons besoin de deux étiquettes). L'opérateur doit coller 1 étiquette sur chaque carton.

Si nécessaire, le système doit indiquer l'emplacement pour remettre la palette en emplacement de stockage. L'opérateur doit scanner cet emplacement et le Tag ID de la palette pour valider tout le processus.

Pour les deux types de réapprovisionnement :

- Si les palettes ont une ancienne étiquette Tag ID, le système devra le reconnaître.
- Nous avons besoin d'une option dans le RDT pour réimprimer la même étiquette que l'étiquette de réception si nécessaire (par exemple, appuyez sur F2)

- ***PRELEVEMENT DE PALETTES COMPLETES***

BUT de la modification : s'assurer du prélèvement du bon produit (référence et numéro de lot)

Le système indique l'emplacement à prélever et l'opérateur de scanner Tag ID palette pour confirmer le choix.

- Si les palettes ont une ancienne étiquette de l'ID de la balise, le système devra reconnaître.
- Nous avons besoin d'une option dans le RDT pour réimprimer la même étiquette que l'étiquette de réception si nécessaire (par exemple, appuyez sur F2)

➢ *PRELEVEMENT DE CARTONS COMPLETS ET D'UNITES AU MEME EMPLACEMENT*

BUT de la modification : s'assurer du prélèvement du bon produit (référence et numéro de lot) en bonne quantité.

Le système indique l'emplacement à prélever et l'opérateur doit scanner la référence et le lot pour confirmer le choix.

Le système imprime une étiquette pour chaque prélèvement de carton complet et pas d'étiquette pour les unités.

L'étiquette doit avoir:

- La Référence (sous format code à barres et sous format lisible
- Le Numéro de lot (sous format code à barres et sous format lisible)

L'opérateur scanne le code-barres du trolley qui fait le lien avec le numéro de commande.

Ainsi de suite jusqu'à la fin de la préparation de la commande...

➢ *CONTROLE ET COLISAGE*

BUT de la modification : s'assurer de la préparation du bon produit (référence et numéro de lot) en bonne quantité.

L'étape de colisage doit permettre d'une part l'emballage de la commande pour l'expédition et d'autre part, l'enregistrement de la palette à expédier sous un nouveau Tag ID (dit d'expédition). Ce Tag est attribué à la palette lors de l'ouverture informatique de celle-ci et est spécifique à un marché et à un transporteur. Il doit permettre d'éviter toute inversion à ce niveau.

Concrètement, si l'opérateur essaye de mettre une commande destinée à un marché A sur une palette ouverte pour un marché B, un message d'erreur apparaît à l'écran et empêche l'opérateur de continuer son colisage tant qu'il ne corrige pas son erreur.

En pratique, une fois la commande entièrement prélevée et arrivée à la table d'emballage, l'opérateur scanne le code-barre du container.

En cas de palettes complètes, il scanne la référence, attribue à la palette un Tag ID d'expédition et valide le colisage. Chaque palette doit avoir son propre Tag ID d'expédition.

En cas de cartons complets, il scanne la référence et entre la quantité manuellement dans le système avant de scanner un Tag ID d'expédition correspondant au marché et au transporteur de la commande.

En cas d'unités, il scanne le data matrix ou le code barre de l'unité et contrôle la quantité. Cette quantité est ensuite emballée dans un carton suivant la taille de la commande. Un tel carton peut contenir plusieurs références de produits de la même commande et est fermé une fois celui-ci complet ou une fois la commande terminée.

Puis comme précédemment, il scanne un Tag ID d'expédition correspondant au marché et au transporteur de la commande.

Le système imprime une étiquette transporteur par carton validé (ou dans le cas de palette complète, par palette validée).

- ***CHARGEMENT***

BUT de la modification : s'assurer de la mise en attente au bon endroit des palettes puis du chargement dans le bon camion.

L'opérateur scanne le Tag ID d'expédition et confirme le quai d'attente où est stockée la palette avant chargement dans le camion.

5 MISE EN APPLICATION DES AXES D'AMELIORATIONS PRECEDEMMENT DETERMINES

5.1 DEVELOPPEMENT INFORMATIQUE

5.1.1 ETAPE 1 : RECEPTION

Quel que soit le type de réception, 2 étiquettes sont éditées selon le modèle ci-dessous.

Figure 42 : Exemple d'Etiquette Réception

En cas de réception avec informations détaillées, les palettes sont déjà définies et écrites dans le système. Il est donc possible de valider palette par palette et de valider la réception sans autre saisie informatique.

Dans le cas d'une réception avec informations globales, le système ne connait que la quantité globale à recevoir par référence. Les données de lots, date de fabrication et d'expiration sont à saisir manuellement dans le système et la validation se fait sur toute une quantité à la fois. Puis le système

va découper cette quantité suivant la *'pack config'* enregistrée et éditer toutes les étiquettes nécessaires en même temps. Pour minimiser le risque d'erreurs il a été décidé que le nombre de palette à valider en une seule fois correspond au nombre maximum de palettes alignées par rangée sur le quai de réception (de 9 à 11) et non au nombre total de palettes contenues dans la réception (pouvant parfois atteindre une cinquantaine de palettes).

Le Tag ID est automatiquement créé par le système en cas de réception avec informations globales (sous le format VXXXXX), ou reprend le numéro SSCC attribué au produit en cas de réception avec informations détaillées. Il a également été développé le moyen de réimprimer ces étiquettes (uniquement et toujours par 2 actuellement) via le logiciel et sur PC uniquement.

5.1.2 ETAPE 2 ET 3 : CONTROLE AVANT MISE EN PLACE ET MISE EN PLACE

Figure 4343 : Illustration d'une mise en stock

Avant la mise en place, un nouveau contrôle est mis en place avec un agent de stock qui contrôle chaque palette de façon à confirmer que l'étiquette apposée précédemment correspond bien aux données saisie dans le système et aux produits physiquement présents. Une fois ce contrôle effectué, une pastille verte est mise à côté du Tag ID sur le film de la palette autorisant la mise en stock de la palette. (En cas de non-conformité, une pastille rouge est apposée et la palette mise en attente d'investigation par un chef d'équipe).

Pour effectuer la mise en stock, le cariste doit scanner le Tag ID de l'étiquette réception de la palette. Le système lui attribue un emplacement de stockage libre dans l'entrepôt. Le cariste doit scanner cet emplacement pour valider la mise en place.

5.1.3 ETAPE 4 : LIBERATION

L'étape de libération intègre à présent le nouveau contrôle avant mise en place. Les dossiers ne sont remontés au service Qualité qu'une fois les palettes conforme au contrôle.

5.1.4 ETAPE 5A : REAPPROVISIONNEMENT DE PALETTES COMPLETES

Le système indique l'emplacement à prélever, et l'opérateur va scanner le Tag ID de la palette pour valider la prise de la bonne palette. En cas de Tag ID erroné, un message d'erreur apparaît.

Le système indique l'emplacement final et l'opérateur doit scanner celui-ci avant d'y déposer la quantité et de valider le réapprovisionnement.

Si l'emplacement est censé être complètement vide, alors le système affiche un message dans l'écran « Emplacement vide, ok? » et l'opérateur valide.

Ainsi, la quantité totale de la palette sera transférer vers l'emplacement de prélèvement physiquement et informatiquement.

5.1.5 ETAPE 5B : REAPPROVISIONNEMENT DE QUANTITE PARTIELLE DE PALETTES.

Le système indique l'emplacement à prélever, et l'opérateur doit scanner le Tag ID de la palette pour valider le réapprovisionnement. En cas de mauvais Tag ID, un message d'erreur apparaît.

Le système indique l'emplacement final à l'opérateur qui doit scanner celui-ci afin de valider le réapprovisionnement physiquement et informatiquement.

Si l'emplacement est censé être complètement vide, alors le système affiche un message dans l'écran « Emplacement vide, ok? » et l'opérateur valide.

Le système affiche le nombre de cartons et le nombre de pièces à réapprovisionner et l'opérateur doit confirmer la quantité. Le système imprime une étiquette pour chaque carton validé telle que celle présentée en Figure 44. L'opérateur doit coller une étiquette sur chaque carton. Le système indique ensuite l'emplacement pour retour en stock du reliquat de quantité. L'opérateur doit scanner cet emplacement et le Tag ID de la palette pour valider tout le processus.

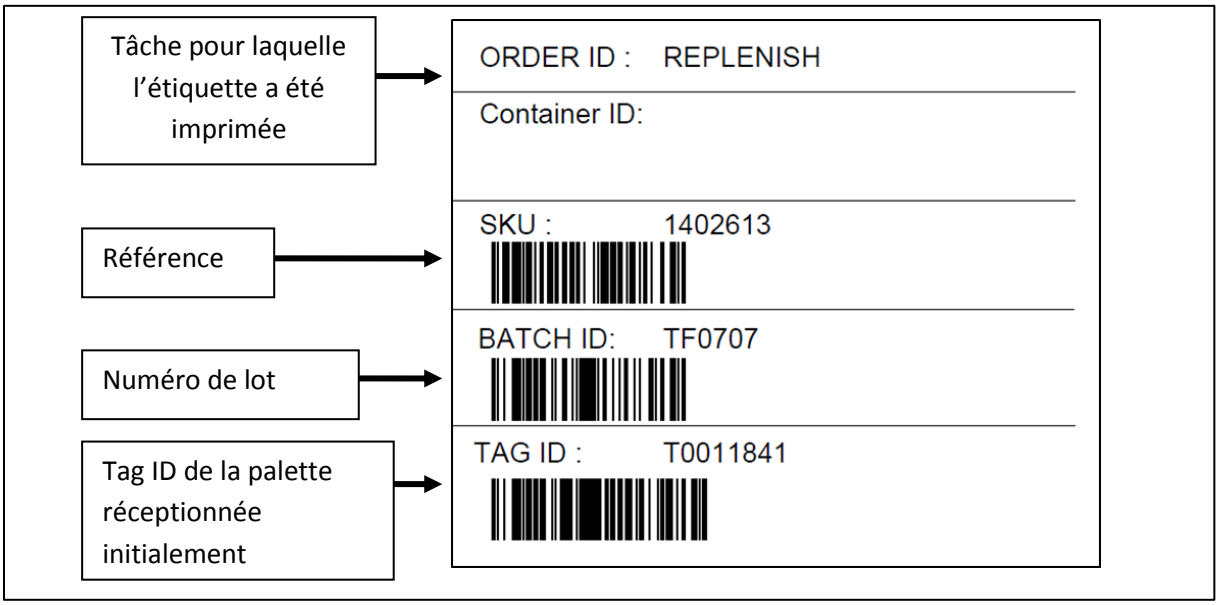


Figure 44 : Exemple d'étiquette de réapprovisionnement

5.1.6 ETAPE 6A : PREPARATION DE COMMANDE : PRELEVEMENT DE PALETTES COMPLETES

Le système indique l'emplacement à prélever à l'opérateur qui doit scanner la référence et le numéro de lot pour confirmer le choix.

5.1.7 ETAPE 6B : PREPARATION DE COMMANDE : PRELEVEMENT DE CARTONS COMPLETS ET D'UNITES AU MEME EMPLACEMENT

Le système indique l'emplacement à prélever à l'opérateur qui doit scanner la référence et le lot pour confirmer le choix.

Le système imprime une étiquette pour chaque prélèvement de carton complet suivant le modèle de la Figure 45. Les unités au détail sont prélevées sans édition d'étiquette.

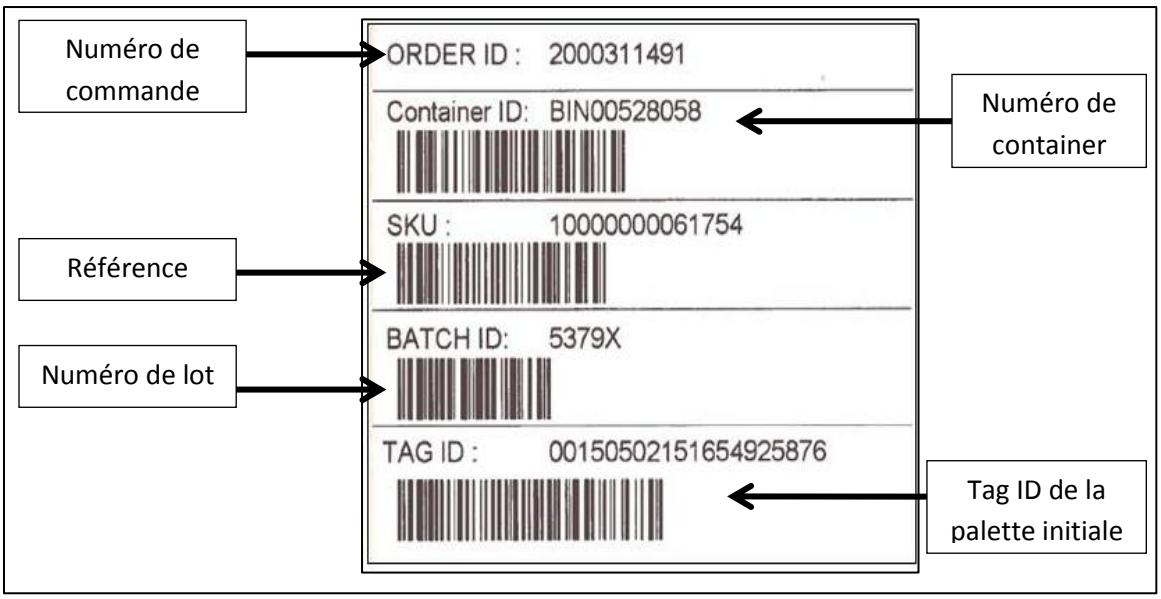


Figure 45 : Exemple d'étiquette de prélèvement de commande

L'opérateur scanne le code-barre du trolley.

Ainsi de suite jusqu'à ce que la préparation de la commande soit terminée.

5.1.8 ETAPE 7 : CONTROLE ET COLISAGE

L'opérateur scanne le code-barre du container.

En cas de carton complet, il scanne ensuite la référence et met la quantité manuellement. Il enregistre le type d'emballage utilisé puis scan le Tag ID (unique) de la palette finale (palette qui sera expédiée).

En cas d'unité, il scanne le data matrix ou le code barre de l'unité et contrôle la quantité.

Le système imprime l'étiquette transporteur.

5.1.9 ETAPES 8 ET 9 : CHARGEMENT

L'étape de chargement a été subdivisée en 2 étapes distinctes permettant l'enregistrement de chaque mouvement de palette.

Une étape de 'Marshaling' : l'opérateur scan le Tag ID de la palette à expédier. Le RDT indique le quai de chargement destinataire. L'opérateur amène la palette sur ce quai et scanne la location pour confirmer le déplacement de la palette.

Une étape de 'Chargement du camion' : l'opérateur ouvre 'un voyage' en indiquant le type d'expédition (suivant le format MARCHE-TRANSPORTEUR-FROID ou AMBIANT) ainsi qu'en renseignant la plaque d'immatriculation de la remarque à charger.

Le système indique le quai d'attente concerné ainsi que les Tag ID des palettes à charger.

L'opérateur scanne la palette, la dirige vers le camion et scanne la location pour valider son chargement.

La commande passe alors du statut 'in progress' au statut 'complete'.

5.2 VALIDATION, MISE A JOUR DE LA DOCUMENTATION, FORMATION ET MISE EN PRODUCTION DES NOUVEAUX PROCESSUS.

5.2.1 CHRONOLOGIE ET METHODOLOGIE

Dans le chapitre 3 des BPD, le point 3.40 stipule bien que « toute modification d'un système ou programme informatisé doit être validée et enregistrée. » (29)

Les protocoles de validation ont été rédigés par le pharmacien adjoint en collaboration avec le service support en charge du projet avant d'être approuvés par le responsable qualité et le pharmacien responsable.

Ces protocoles sont constitués d'une première partie détaillant comment doit se dérouler le processus et reprenant les différents aspects à tester. Cette partie doit être approuvée par le pharmacien responsable ou le responsable qualité ainsi que par la personne coordinatrice des tests. Cette partie est suivie par la description des tests réalisés et de leurs issues. Puis le document se termine par une conclusion sur la conformité des tests, remarques éventuelles et approbation sur la mise en application en production ou non.

Les tests ont été coordonnés par le pharmacien adjoint en charge du projet et réalisés par un chef d'équipe habilité en collaboration avec le service informatique et le service support de la société. Ces tests ont été déroulés dans un environnement test répliquant l'environnement de production.

Les tests ont été approuvés par la qualité, l'informatique et la directrice de site...

Le planning d'implémentation s'est étalé sur 4 mois. Chaque processus a été traité individuellement.

La documentation mise en place est en réponse au chapitre 7 des BPD, point 7.7.

L'ensemble des modes opératoires est à ce jour révisé. Les procédures sont en cours de révision avec une date limite fixée à fin février.

Les processus correspondant à de nouveaux processus, les modes opératoires ont été mis à jour par le pharmacien en charge du projet en collaboration avec le service informatique du site. Leur prochaine révision sera cette fois à charge des opérationnels pour permettre une meilleure adaptation de leur outil de travail à l'activité quotidienne.

Après avoir recensé les opérateurs à former à chaque nouvelle procédure ainsi que les opérateurs polyvalents, Une première session de formation théorique a eu pour but principal d'informer ces opérateurs sur la nouvelle façon de faire et de leur expliquer l'intérêt de ces changements. Faisant suite à cette session, une phase de mise en application avec cas pratiques a été réalisée.

Une évaluation a été réalisée quelques semaines plus tard pour contrôler la bonne compréhension et la bonne mise en application de ces nouveaux processus.

La formation initiale de l'ensemble des équipes a été réalisée par un pharmacien afin d'expliquer à chacun les raisons et l'importance de ces changements dans l'activité de production ainsi que

d'exprimer l'impact réel sur leur tâches quotidiennes et les bénéfices qu'ils pourront en retirer (sécurisation du circuit par exemple).

La formation des nouveaux collaborateurs, entrant dans la société après la mise en application des changements, est intégrée dans leur formation initiale à leur poste de travail et est à charge des chefs d'équipes.

Une fois le personnel informé et formé, il a été possible d'appliquer en production ces nouveaux processus. Les premières semaines ont été particulièrement observées de façon à détecter les éventuels dysfonctionnements ou anomalies qui ne pouvaient apparaître à petites échelles lors des phases de qualification/validation.

5.2.2 DETAILS PAR PROCESSUS

➢ ***RECEPTION ET MISE EN PLACE***

La réception a été le premier processus traité afin de permettre l'entrée en stock des produits issus du transfert de stock du nouveau marché intégré. Les tests ont été menés du 23/07/2012 au 26/07/2012.

Le but de ces tests était de vérifier :

- La possibilité de réception,
- La bonne impression, du bon nombre et de qualité correcte d'étiquettes
- La lecture correcte des codes-barres,

Pour les différents cas de figures pouvant se présenter :

- Différents formats de références et de numéro de lots existants dans le magasin (long, court, avec chiffres et / ou lettres, commençant par « 0 »…), ainsi que l'acceptation de caractères spéciaux tels que le «# » ou le « - ».
- Différents type de réception : avec informations globales ou détaillées, retraitements, retours… suivant différentes quantités (une ou plusieurs palettes complètes et/ou incomplètes).
- Utilisation simultanée de plusieurs imprimantes en fonctionnement afin de tester le débit du réseau.
- Réimpression d'étiquettes

Différentes anomalies sont apparues durant ces tests :

- Nombre d'étiquettes imprimés non conforme
- Problème dans la configuration de l'impression (non-respect du format de l'étiquette, décalage de l'impression…)

L'ensemble des problèmes rencontrés a été résolu par un ajustement du développement informatique.

La mise à jour des modes opératoires de réception a été faite le 1 août 2012.

La formation des équipes a été faite directement à partir des modes opératoires et un cas pratique les 2 et 3 août 2012 et le processus a été mis en application le 8 août 2012 pour la première réception issue du transfert.

Ce nouveau processus a été implémenté sur l'ensemble des marchés en même temps afin de permettre un début d'étiquetage complet des palettes entrantes.

➢ *REAPPROVISIONNEMENT*

Le processus de réapprovisionnement est le processus qui a pris le plus de temps de développement informatique et entrainé le plus de difficultés.

Les tests ont été menés le 08/11/2012.

Le but de ces tests était de vérifier :

- La possibilité de réalisation des différents types de réapprovisionnement,
- La bonne impression, du bon nombre et de qualité correcte d'étiquettes
- La lecture correcte des codes-barres,

Pour les différents cas de figures pouvant se présenter :

- Réapprovisionnement total ou partiel
- Sur des emplacements à forte et à faible rotation
- Avec ou sans stock déjà présent à l'emplacement.

Les différentes difficultés rencontrées durant le développement ont été :

- Le nombre d'étiquettes imprimés non conforme,
- La difficulté dans le développement d'une édition d'étiquettes uniquement pour les emplacements à faible rotation
- Problème dans la configuration de l'impression (non-respect du format de l'étiquette, décalage de l'impression…)

L'ensemble des problèmes rencontrés a été résolu par un ajustement du développement informatique et l'ensemble des tests s'est révélé conforme.

La mise à jour des modes opératoires de réapprovisionnement a été faite le 20 novembre 2012.

La formation des équipes a été faite à partir du module de formation Powerpoint© et un cas pratique les 21 et 22 novembre 2012. Le processus a été mis en application le 22 novembre 2012.

Le processus a été implémenté sur l'ensemble des marchés simultanément.

➢ *PREPARATIONS DES COMMANDES*

Le processus de préparation de commande a été testé le 12 septembre 2012.

Le but de ces tests était de vérifier :

- La possibilité de traitement des différents types de commandes
- La bonne impression, du bon nombre et de qualité correcte d'étiquettes
- La lecture correcte des codes-barres,

Pour les différents cas de figures pouvant se présenter :

- Suivant le volume de la commande (nombres de lignes, quantité de produits…)
- Sur des emplacements à forte et à faible rotation
- Avec des prélèvements à l'unité ou par cartons complets.

Les différentes difficultés rencontrées durant le développement ont été :

- Le nombre d'étiquettes imprimés non conforme,
- La difficulté dans le développement d'une édition d'étiquettes uniquement pour le prélèvement de cartons complets
- Problème dans la configuration de l'impression (non-respect du format de l'étiquette, décalage de l'impression…)

L'ensemble des problèmes rencontrés a été résolu par un ajustement du développement informatique et l'ensemble des tests s'est révélé conforme.

La mise à jour des modes opératoires de préparation de commande a été faite le 7 septembre 2012.

La formation des équipes a été faite à partir du module de formation Powerpoint© et un cas pratique les 7 et 10 septembre 2012. Le processus a été mis en application le 10 septembre 2012 pour les premières expéditions à destination du nouveau marché entrant uniquement.

Le choix d'implémenter uniquement ce premier marché avait pour but de permettre un délai supplémentaire au développement du nouveau processus de réapprovisionnement. Les difficultés en attendant ce développement étaient l'étiquetage de l'ensemble des palettes déjà présentes dans l'entrepôt. La mise en place de ce processus implique l'utilisation des étiquettes apposées en réception. Les palettes présentes dans l'entrepôt avant la mise en place de ce processus devaient être étiquetées au fur et à mesure des réapprovisionnements. En attendant le développement de ce nouveau processus, seule l'équipe des stocks était habilitée à la réédition d'étiquette réception, entrainant pour ce service une surcharge de travail non négligeable.

L'implémentation du processus pour le reste des marchés s'est faite le 26 novembre 2012, juste après l'implémentation du processus de réapprovisionnement et après l'inventaire annuel ayant permis une remise à plat de l'ensemble des stocks. Un rappel sur la procédure à suivre a été faite aux différentes équipes le même jour.

➢ *EMBALLAGE / PALETTISATION/ MARSHALING ET CHARGEMENT*

Les processus d'expédition de commande ont été testés du 9 août au 21 août 2012. Contrairement aux autres étapes, ces processus correspondent entièrement à de nouvelles méthodes de travail et ont été plus délicats à mettre en application.

Le but de ces tests était de vérifier :

- La possibilité de traitement des différents types de commandes
- La lecture correcte te la bonne gestion des Tag ID palette.

Pour les différents cas de figures pouvant se présenter :

- Suivant le volume de la commande (nombres de lignes, quantité de produits…)
- Sur les différents marchés et différents transporteurs

Différentes difficultés ont été rencontrées durant ces tests dont la principale a été l'impossibilité de grouper différents « consignment »[17] sur une même palette et ayant entrainé la nécessité de modification du format de ce consignment. Initialement, le consignment correspondait à la date du jour, l'heure limite d'enregistrement des commandes par le client, le marché destinataire, le transporteur et le groupe produit (ambiant ou froid). Il a dû être tronqué pour ne conserver que les 3 derniers paramètres. Cette modification a impliqué de revoir entièrement la méthode de management des priorités dans la préparation des commandes.

Une fois cet ajustement réalisé, l'ensemble des tests s'est révélé conforme.

La mise à jour des modes opératoires d'expédition a été faite les 23 et 24 août 2012.

La formation des équipes a été faite à partir de ces modes opératoires et de cas pratiques les 27, 28 et 29 août 2012. Le processus a été mis en application par intégration progressive des différents marchés durant la semaine 36 (un marché par jour).

6 EVALUATION DU PROJET

6.1 MESURES DES RESULTATS

Le projet a eu un coût total d'environ 110 000€, comprenant le développement informatique, l'achat de nouveaux matériels, et la mise en place des nouvelles procédures.

Le projet a surtout permis de gagner en fiabilité de nos processus et en maitrise des stocks.

Au niveau productivité, l'ensemble reste globalement le même. Le seul bénéfice réel a été de pouvoir justifier d'un contrôle appuyé en réception permettant l'allègement des contrôles au moment du prélèvement des commandes. Ce bénéfice a permis de réorienter les ressources : gains de 10 opérateurs pour une même productivité. Ce gain a permettra d'absorber un plus gros volume de commande et d'augmenter l'activité. Certaines de ces personnes ont également pu être affectées à de nouvelles tâches.

Le nombre de réclamations reçu reste stable, toutefois ce résultat est à prendre également au regard d'autres modifications de processus sans rapport avec ce projet.

La mise en place du projet reste récente, le suivi des indicateurs se poursuit actuellement pour une évaluation plus précise des bénéfices obtenus par ces changements.

6.2 DISCUSSIONS SUR LES DIFFICULTES RENCONTREES ET NOUVEAUX AXES D'AMELIORATION CONTINUE

Les modifications apportées au travers de ce projet correspondent au changement de processus le plus important depuis l'ouverture du site, il y a un an et demi. L'acceptation de tous ces changements n'a pas été simple. En apportant des explications détaillées et adaptées, au cours des différentes formations et par des rappels réguliers, sur les avantages que chacun pouvait trouver à ces changements, dans leur pratique quotidienne et en insistant sur la sécurisation que cela pouvait apportée, les nouveaux processus sont aujourd'hui parfaitement appliqués.

Au terme de ce projet, le bilan est positif avec des objectifs globalement atteints. Le projet a été suivi par les différents départements du groupe mais les responsabilités dans le processus de validation / qualification du système informatique ne sont pas clairement définies. Aussi, les principales difficultés rencontrées après les problèmes d'acceptation du changement, ont été des problèmes de communication et de compréhension avec le service IT, support en charge du développement informatique. Certaines de nos demandes (même si parfois mineures) sont toujours, à ce jour, en cours de développement, comme par exemple le message d'erreur sur les RDT, la possibilité de réimpression des étiquettes de réapprovisionnement et de prélèvement de commandes ou encore la possibilité d'attribution d'un nouvel emplacement dans le cas de réapprovisionnement partiel, alors que les délais sont dépassés. D'autres n'ont pas été immédiatement applicables et des modifications ont dû être faites avant de permettre leur mise en production comme par exemple l'utilisation du « consignment » lors de la palettisation.

Toutefois, ces difficultés nous ont permis de travailler sur une meilleure collaboration entre services et une meilleure communication entre départements.

Ensuite, la mise en place des nouveaux processus de traçabilité a permis une revue complète de toute la chaine réalisée avec le service support et des chefs d'équipe de chaque service. D'autres nécessités d'optimisation sont ainsi apparues et un nouveau plan d'amélioration continue a alors été rédigé. Il a ainsi été par exemple demandé :

- La possibilité de scanner, en premier lieu, la référence du produit puis le lot avant de confirmer la quantité prélevée pour éviter une perte de temps (prise des produits avant de confirmer que l'on prend bien le bon produit) et le risque d'erreur (erreur de remise en place en cas de mauvais prélèvement) lors de la préparation de commande.
- La possibilité d'avoir un statut de commande spécifique à chaque tâche au lieu du « In-Progress » général pour permettre un meilleur suivi du déroulement de la préparation et l'identification plus rapide de l'étape en cours.
- Une réorganisation des écrans de gestion de la production avec une visibilité sur la date d'expédition requise pour compenser la suppression des premiers caractères du consignment.
- La création à réception d'un rapport de réception automatiquement généré par le système en fin de validation. Ce rapport pourrait permettre de s'affranchir de l'enregistrement manuel du contrôle à réception et une meilleure fiabilité de l'enregistrement.

- La possibilité de modifier la gestion du statut « blocked » avec une sous division des raisons du blocage des produits (avaries, destruction, périmés…) pour une identification plus facile des raisons de blocage de produits, en faciliter la gestion et diminuer les risques d'erreur.

Un nouveau document de besoins a été créé et la démarche d'amélioration continue se poursuit.

CONCLUSION

Au travers de cette étude, nous avons démontré que même si la mise en place et l'application d'une démarche qualité par l'entreprise pharmaceutique, lui permet, en premier lieu, de répondre aux exigences réglementaires, elle permet aussi au patient de bénéficier de traitements de qualité, qu'il peut prendre en toute sécurité. En effet, elle garantit la mise en place des actions et des moyens nécessaires pour la sécurisation des différents processus impliqués dans la production et la distribution de produits de santé. Au terme de la chaine, la composition et le dosage des produits sont connus, fiables et conformes aux spécificités exigées. Ces conditions ne sont malheureusement pas remplies dans tous les pays du monde.

La mise en place d'une telle démarche demande, au départ, un important investissement tant au niveau humain qu'au niveau financier. Une étroite collaboration entre les services concernés est indispensable à une approche cohérente et globale d'un tel projet. L'expérience montre toutefois que celle-ci reste un atout important dans la confiance qu'apporte l'entreprise, à la fois aux agences réglementaires et à ces clients. Aujourd'hui en France, que ce soit à l'officine ou à l'hôpital, la question n'est plus de choisir son médicament sur un critère de qualité ou de prestige du laboratoire qui le produit mais bien de se concentrer sur le réel rôle des médicaments avec un choix porté sur ses effets thérapeutiques.

Ensuite, savoir s'appuyer sur des démarches telles que le Lean pour améliorer son approche qualité opérationnelle renforce les bénéfices que celles-ci peuvent apportées, en permettant d'établir également un sentiment de confiance interne. Pour la direction, elles apportent des bénéfices de productivité et de rentabilité qui sont deux facteurs primordiaux à la croissance et à la pérennité de l'entreprise. Pour les employés, elles permettent un environnement de travail sain, plus sécuritaire et où leurs propres actions peuvent être valorisées.

Au travers de ce document nous pouvons ainsi voir que la conciliation des deux approches permet de dire que la qualité est l'affaire de tous : elle demande un investissement personnel pour l'atteindre mais aussi que chacun peut bénéficier de ce qu'elle apporte.

Ce projet m'a permis de constater l'efficacité de ces méthodes associées, en particulier dans le cadre d'une société pharmaceutique naissante où le personnel est peu habitué aux contraintes engendrées par le médicament et où la culture pharmaceutique commence seulement à s'implanter.

Le principal défi reste à faire cohabiter ces deux concepts sans multiplier les actions. Un effort de communication entre les responsables de la qualité pharmaceutique et les agents du Lean est primordial.

Toutefois, aux vues des résultats positifs obtenues, il serait intéressant que ces techniques, même en mode simplifiée, puisse s'adapter aux milieux hospitalier et officinal. Même si elles sont déjà implantées dans ces domaines, une optimisation des tâches de démarches qualité permettrait un gain de temps qui pourrait être consacré à d'autres missions, en particulier aujourd'hui où le contexte réglementaire pharmaceutique est en pleine mutation entre autre avec l'avènement de la loi HPST (loi Hôpital Patient Santé Territoire) qui redéfini les missions et responsabilité du pharmacien.

Aussi, un enseignement adapté sur les méthodes de management de la qualité mixte, pourrait être instauré dans le cursus actuel afin de fournir aux futurs diplômés, en particulier à ceux de la filière industrie, de nouvelles armes pour leur futur professionnel.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Legifrance.** Code de la Santé Publique. *Legifrance.gouv.fr, le service publique de diffusion du droit.* [En ligne] Legifrance.gouv.fr, le service public de la diffusion du droit, 13 01 2013. [Citation : 13 01 2013.] http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130113.

2. **Journal officiel des Communautés Européennes.** DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. [En ligne] LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE, 28 11 2001. [Citation : 13 01 2013.] http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0067:FR:PDF.

3. **Journal officiel de l'Union européenne.** DIRECTIVE 2004/27/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. [En ligne] LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE, 01 03 2004. [Citation : 13 01 2013.] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_fr.pdf.

4. **L'ordre des Pharmaciens.** Qu'est ce que l'ordre. *L'ordre des Pharmaciens 2013.* [En ligne] 05 10 2012. [Citation : 13 01 2013.] http://www.ordre.pharmacien.fr/Qui-sommes-nous/Qu-est-ce-que-l-Ordre.

5. **Edition Larousse.** *Dictionnaire Larousse.* 2009.

6. **Organisation Internationale de la Normalisation (ISO).** Management de la qualité et assurance de la qualité -- Vocabulaire. *ISO 8402:1994.* 1994.

7. **Martinez, Fabien.** Les principes généraux de la qualité. *Accréditation et Qualité des soins hospitaliers.* [En ligne] 06 2001. [Citation : 20 12 2012.] http://www.hcsp.fr/docspdf/adsp/adsp-35/ad351823.pdf.

8. **Gras, Hélène.** Histoire de l'industrie pharmaceutique, de l'aspirine aux biotechnologies. *Campus Virtuel de Lille 2.* [En ligne] 17 10 2009. [Citation : 04 12 2012.] http://campus2.univ-lille2.fr/claroline/backends/download.php?url=L0hpc3RvaXJlX2RlX2wtX0luZHVzdHJpZV9QaGFybWFjZXV0aXF1ZS0yMDA5LS5wZGY%3D&cidReset=true&cidReq=CG1A.

9. **Association québécoise d'établissement de santé et de service sociaux.(AQESSS).** L'approche Toyota ou le Lean Management, de quoi parle-t-on ? *Organisation du travail.* [En ligne] 29 11 2012. [Citation : 13 01 2013.] http://www.aqesss.qc.ca/1842/Methode_Lean_(Approche_Toyota).aqesss.

10. **Muller, Séverine.** L'industrie pharmaceutique et l'État : comment garantir la santé sans nuire au commerce? *Savoir-agir.org.* [En ligne] 2012. [Citation : 13 12 2012.] http://www.savoir-agir.org/IMG/pdf/SA16-Muller.pdf.

11. **Challenge Optimum.** BPF - GMP : les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique . *Challenge Optimum - Leveraging corporate challenges.* [En ligne] 12 2012. [Citation : 28 12 2012.] http://www.optimum-consulting.ch/index.php?option=com_alphacontent&section=6&cat=36&task=view&id=75&Itemid=80.

12. **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH.** *ICH official website.* [En ligne] 20 12 2012. [Citation : 03 01 2013.] http://www.ich.org/.

13. **Antarès.** Comment réussir une démarche qualité à l'hôpital : Application à la dispensation individuelle et nominative des médicaments - GUIDE METHODOLOGIQUE. *antares.adiph.fr.* [En ligne] 05 2007. [Citation : 01 12 2012.] http://antares.adiph.fr/files/2007/12/comment-reussir-une-demarche-qualite.pdf.

14. **Laboratoire d'astrophysique de Marseille.** Système de Management de la Qualité. *Service Qualité et Soutien Projets.* [En ligne] 2004. [Citation : 10 11 2012.] http://www.bing.com/images/search?q=pdca+smq&view=detail&id=BB64C81A3244583165EF1D69D7C814939199106D.

15. **Keravec, Dr Joël.** Assurance qualité des médicaments. *Management science for health.* [En ligne] 2004. [Citation : 01 12 2012.] http://www.remed.org/Dakarqualite1.pdf.

16. **Petit Robert.** *Dictionnaire.* 2006.

17. **AFNOR.** Grille de comparaison du processus et de la procédure. *AFNOR Bivi Qualité.* [En ligne] 01 11 2006. [Citation : 01 12 2012.] http://www.bivi.qualite.afnor.org/ofm/formulaires-et-outils-qualite/i/i-20/i-20-101/1.

18. —. Outils de management des processus - FD X 50-176. *Normalisation Française.* [En ligne] 10 2005. [Citation : 12 12 2012.] http://grandsorganismes.gouv.qc.ca/upload/cego/editor/asset/Veilles%20strat%C3%A9giques/Optimisation%20des%20processus/Management%20des%20processus.pdf.

19. **Ministère de la santé et des sports / AFSSAPS.** Bonnes Pratiques de fabrication. *Bulletin Officiel 2009/9 bis.* [En ligne] 11 2009. [Citation : 28 12 2012.] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ste_20090009_0001_p000.pdf.

20. **Lncpp/cecomed 2010.** Gestion de la qualité, BPL, BPF. [En ligne] 2012. [Citation : 02 12 2012.] http://www.sante.dz/lncpp/lncpp-formation/communication-BPF.pdf.

21. **LEEM - Les entreprises du médicaments.** QUALITÉ DU MÉDICAMENT : Comment l'assurer en restant compétitif? *Les français et leurs médicaments.* [En ligne] 10 2012. [Citation : 02 12 2012.] http://www.leem.org/sites/default/files/Essentiels-Qualite_Medicament.pdf.

22. **World Health Organisation.** International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines. *WHO Drug Information Vol. 14, No. 3, 2000.* [En ligne] 2000. [Citation : 02 12 2012.] http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1464e/1.3.html.

23. **Organisation mondiale de la santé.** L'harmonisation mondiale et l'ICH. *Médicaments essentiels: Le point No. 030.* [En ligne] 2001. [Citation : 02 12 2012.] http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh3008f/4.html.

24. **Roché, Yves.** Aspects théoriques des nouveaux concepts de gestion de la qualité ICH Q8 Q9 et Q10 : vers un référentiel universel. *Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique.* [En ligne] Académie nationale de Pharmacie, 02 03 2011. [Citation : 28 12 2012.] http://www.acadpharm.org/dos_public/ROCHE_Yves_2011.03.02.pdf.

25. **Elissondo, Bernard.** Médicament : ICH Q11, la Control Strategy en clef de voûte de la démarche Quality by Design. *Les echos.fr.* [En ligne] AKTEHOM, 29 07 2011. [Citation : 29 12 2012.] http://lecercle.lesechos.fr/entreprises-marches/industrie/chimie-pharmacie/221136705/medicament-ich-q11-control-strategy-clef-vo.

26. **Ceva Freight Management - Dépositaire Pharmaceutique.** Formation interne 5S et Lean Management. Vatry : s.n., 2012.

27. **Ministère de l'économie et des finances.** Déterminer les indicateurs. *Bercy Colloc - Bercy au service des collectivités locales.* [En ligne] 2007. [Citation : 03 01 2013.] http://www.colloc.bercy.gouv.fr/colo_otherfiles_fina_loca/docs_som/6_dterminer_les_indicateurs.pdf.

28. **AFNOR.** FD X 50-171 -Système de management de la qualité- Indicateurs et tableaux de bord. *Normalisation française.* [En ligne] 06 2000. [Citation : 27 12 2012.] http://www.abs92.com/documents/analyse_besoins_sociaux/fiches_methodologiques/tableaux_de_bord_des_services_sociaux/methodologie_tableau_bord_afnor.pdf.

29. **ANSM.** Bonnes pratiques de distribution en gros . [En ligne] 30 06 2000. [Citation : 20 11 2012.] http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros/(offset)/5.

30. —. Médicaments dérivés du sang. [En ligne] 2012. [Citation : 02 01 2013.] http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Medicaments-derives-du-sang/(offset)/7.

31. —. Traçabilité des dispositifs médicaux. [En ligne] 2012. [Citation : 02 01 2013.] http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Tracabilite-des-dispositifs-medicaux/(offset)/12.

32. **Comprendre Choisir.com.** Définition traçabilité. [En ligne] [Citation : 30 11 2012.] http://rfid.comprendrechoisir.com/comprendre/definition-tracabilite.

33. **Viruégua, Jean-Luc.** Traçabilité - Outils, méthodes et pratiques. [En ligne] Edition d'organisation, 2005. [Citation : 30 11 2012.] http://www.editions-eyrolles.com/Chapitres/9782708132603/chap2_Viregua.pdf?xd=230a...

34. **Bonah, Christian.** L'affaire du Stalinon et ses conséquences réglementaires, 1954-1959. *www.larevuedupraticien.fr.* [En ligne] mémoire de Médecin, 06 10 2009. http://www.larevuedupraticien.fr/histoire-de-la-medecine/l%E2%80%99affaire-du-stalinon-et-ses-consequences-reglementaires-1954-1959.

35. **Robert L. Brent, Lewis B. Holmes.** Clinical and basic science lessons from the thalidomide tragedy: What have we learned about the causes of limb defects? (Volume 38 - Issue 3 - Pages 241-251). *Teratology.* s.l. : Wiley-Liss, Inc., A Wiley Company, 1988.

GLOSSAIRE

[1] **Audit** : examen méthodique et indépendant permettant de déterminer si les activités et les résultats relatifs à la qualité sont conformes aux dispositions préétablies, autrement dit s'il y a conformité entre ce qui est fait et ce qui doit être fait. En fonction de ce qui est audité les buts pourront être différents : évaluation d'un fournisseur, certification produit, certification système qualité, accréditation d'un laboratoire…

[2] **ANSM** : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est un établissement public français dont la mission principale, est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et plus généralement tous les produits de santé destinés à l'homme. Elle est aussi l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.

[3] **Essais Cliniques** : est une étude scientifique réalisée en thérapeutique médicale humaine pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une méthode diagnostique ou d'un traitement. L'objectif d'un essai n'est pas d'apporter un bénéfice thérapeutique au volontaire. Ces études sont souvent effectuées après des études expérimentales non-cliniques (sur des modèles animaux ou cellulaires) pour confirmer leur pertinence et leur sécurité.

Phase I : Cette phase de l'essai clinique va permettre de déterminer les conditions de tolérance humaine. C'est durant cette étape que la posologie du médicament va être établie. Ces essais sont, en général, menés sur un petit groupe de volontaires sains lorsque la toxicité du médicament est limité. Les essais seront réalisés sur des petits groupes de volontaires généralement sains. Cette phase va permettre de déterminer les conditions optimales de prescription (posologie, rythme, durée) suivant les données obtenues (il s'agit de mesurer, via des études de pharmacocinétique, le devenir du médicament au sein de l'organisme en fonction de son mode d'administration (absorption, diffusion, métabolisme et excrétion).)

Phase II : Les essais de phase II ont pour objectif de déterminer la posologie optimale du produit en terme d'efficacité et de tolérance sur une population limitée et homogène de patients (quelques centaines). Les interactions médicamenteuses ainsi que la pharmacocinétique font parfois l'objet d'études dès cette phase.

Phase III : Cette étape de l'essai clinique va permettre de valider à grande échelle les résultats des deux phases précédentes. Ces essais, de plus grande envergure, sont conduits sur plusieurs milliers de patients représentatifs de la population de malades à laquelle le traitement est destiné.

Phase IV : La phase IV sera réalisée après la mise sur le marché du produit. Elle permettra de découvrir les effets secondaires rares qui ne sont pas ressortis lors de l'essai clinique en phase III et de définir d'autres impacts sur le plus long terme du nouveau médicament et des interactions avec d'autres médicaments.

[4] **FDA :** Food and Drug Administration l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis

[5] **Contrôle Qualité** : Le contrôle est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit (y compris, services, documents, code source) contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche.

[6] **Assurance Qualité** : On désigne par assurance qualité un moyen d'obtenir confiance dans l'assurance de la qualité c'est-à-dire dans l'aptitude de la société ou de l'organisation à satisfaire le niveau de qualité désiré. L'assurance qualité s'applique à la fourniture de produits et services tels que biens de consommation, produits manufacturés, projets industriels, prestations ou logiciels.

[7] **Affaire du Stalinon** : En 1952, le laboratoire Feuillet commercialise en France un dérivé organique de l'étain, le Stalinon, en traitement de la Furonculose. Entre le moment de sa mise sur le marché, en novembre 1953, et le moment des accidents en juin 1954, le Stalinon a été vendu à 2 000 exemplaires, sans compter les échantillons médicaux. Il a acquis une bonne réputation auprès des praticiens, lorsqu'en mai 1954 lettres et coups de téléphone affluent au laboratoire de Saint-Mandé. Un peu partout à travers la France et jusqu'en Sarre, des malades traités avec le nouveau produit sont atteints d'encéphalite sans fièvre. On note 100 décès et 117 intoxications avec de lourdes séquelles paralytiques. Avec la multiplication des cas recensés rétrospectivement depuis mai et connus publiquement depuis fin juin, des plaintes sont déposées auprès de 33 tribunaux dans la France entière. Elle individualise quatre grands registres de fautes et de défaillances. Le premier concerne les fautes et insuffisances dans la conception et la fabrication, le deuxième les négligences face aux « alertes » adressées au fabricant par le laboratoire de contrôle, le façonnier et des médecins individuels. Le troisième registre est celui des fautes commises dans l'autorisation de la vente (visa) et de la surveillance. Il implique ainsi la responsabilité de l'État. Un quatrième et dernier registre concerne les dysfonctionnements du « système » de production et de régulation pharmaceutique en vigueur en France. Ceci conduisit progressivement à resserrer la réglementation de la mise sur le marché à toutes les étapes. La nouvelle législation esquisse un compromis entre l'État et l'industrie pharmaceutique en ce sens que les contrôles externes par l'État sont renforcés avec, en contrepartie, une accélération dans le traitement des dossiers déposés et la réintroduction, pour la première fois depuis 1844, de la brevetabilité des médicaments. (34)

[8] **Affaire du Thalidomide** : En 1957, le Thalidomide était prescrit notamment contre les nausées du premier trimestre de grossesse. Largement utilisée, la thalidomide s'est révélée avoir de terribles effets sur l'embryon. Des dizaines de milliers d'enfants présentèrent de lourdes malformations à la naissance (bras et jambes absents ou atrophiés). Les premières observations dramatiques ont alarmé la communauté médicale et le médicament fut retiré du marché en 1961, lorsque ses effets délétères sur le développement du fœtus humain devinrent évidents. Aucun des tests effectués n'était directement lié à la possibilité d'effets tératogènes. En effet, à l'époque, on croyait le fœtus protégé par la barrière

placentaire et les tests de toxicité chez des femelles enceintes n'étaient pas requis. Une autre leçon découlant de la tragédie est la constatation que différentes espèces peuvent réagir de manière très différente à la même substance. La thalidomide n'a pas d'effet tératogène chez les espèces de rongeurs utilisées, mais affecte beaucoup d'autres espèces, notamment les primates, qui nous sont proches. Aujourd'hui, les règles de pharmacovigilance requièrent l'examen de ces possibilités chez les animaux de laboratoire. (35)

[9] **EMEA** : (European Medicines Evaluation Agency) Elle correspond à l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments de 1995 à 2004, basée à Londres, est principalement responsable de l'évaluation scientifique des demandes européennes d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments issus des biotechnologies et autres procédés de haute technologie (procédure centralisée). Elle devient en 2004 l'EMA (European Medicines Agency).

[10] **Les normes ISO 9000** : La famille ISO 9000 couvre les divers aspects du management de la qualité et comprend certaines des normes les plus connues de l'ISO telle que l'IOS 9001 :2008. Elles offrent des lignes directrices et des outils aux entreprises et aux organismes qui veulent que leurs produits et services soient constamment en phase avec ce que leurs clients demandent et que la qualité ne cesse de s'améliorer. Elles ouvrent entre autre les portes de la certification mais ne sont pas opposables.

[11] **Les normes AFNOR** : L'Association française de normalisation est l'organisme officiel français de normalisation, membre de l'Organisation internationale de normalisation (ISO) auprès de laquelle elle représente la France.

[12] **Puce RFID** : Radio Frequency Identification : méthode utilisée pour stocker et récupérer des données à distance en utilisant des balises métalliques, les « Tag RFID ». Ces balises, qui peuvent être collées ou incorporées dans des produits, et qui sont composées d'une antenne et d'une puce électronique, réagissent aux ondes radio et transmettent des informations à distance. Cette technologie est censée, à terme, remplacer les codes-barres.

[13]**Etiquette SSCC** : Serial Shipping Container Code (ou numéro séquentiel de colis) permet d'identifier de façon unique une unité d'expédition à des fins de suivi. Une étiquette SSCC contient en général : L'adresse de l'expéditeur, L'adresse du destinataire, Le numéro SSCC de la palette en clair, Le numéro SSCC de la palette encodé dans un code barre EAN 128, Identification du produit contenu dans la palette, Nombre de produits, Informations de traçabilité produit (numéro de lot et date limite d'utilisation).

[14] **Version des produits**: correspond à un modèle de conditionnement, une notice spécifique, un prix particulier en cas de produits vignettés (dans ce dernier cas, spécificité française imposée par la sécurité sociale). Toute modification de l'un de ces paramètres entraine un changement de version du produit même si le médicament en lui-même peut ne pas subir de changement. La version reste indépendante de la date d'expiration d'un produit. Un produit d'une version obsolète peut ainsi subir un retraitement permettant un changement de version pour être de nouveau distribuable.

[15] **Data matrix** : se présente sous la forme d'une matrice constituée de points ou de carrés juxtaposés. Le Data matrix peut contenir des niveaux de sécurité (ECC pour Error Check Correction, code correcteur en français) différents qui lui permettent d'être lu même en étant partiellement dégradé ou occulté. Plus le niveau de sécurité est important plus le symbole augmente en taille.

[16] **EDI** : Electronic Data Interchange en anglais ou Échange électronique de données, est un échange direct standardisé, d'ordinateur à ordinateur, de documents d'affaires (ordres d'achats, mandats, paiements, analyses de stock, etc.) entre un émetteur, des fournisseurs et des clients ou partenaires.

[17] **Consignment** : Terme anglais correspondant à un groupement de commandes destinées à une même expédition. Suivant l'activité et le cahier des charges pour chaque marché, plusieurs consignments pouvaient être groupés dans un même camion.

Annexe 2

Analyse de risque des processus de traçabilité

Etape	Description	Risques encourus	Conséquences	Fréquence	Gravité	Maitrise					Risque brut	Criticité	Propositions d'axe d'amélioration
						Détection	Equipement	Personnel	Procédure	Maitrise globale			
Réception (70% avec informations globales)	**Entrée manuelle des données :**												Augmenter la proportion de réception avec informations détaillées
	· Numéro de lot	Risque d'erreur de frappe	Impact sécurité pour le patient Perte de traçabilité (problème en cas de rappel de lot)	2	3	2	3	1	1	6	6	36	
	· Date de fabrication	Risque d'erreur de frappe	Impact potentiel sur la distribution du stock (distribution retardée avec impact économique)	2	2	2	3	1	1	6	4	24	
	· Date d'expiration	Risque d'erreur de frappe	Impact sécurité pour le patient avec possibilité de distribution après péremption Impact sur la qualité du produit Potentialité de réclamation client	2	3	2	3	1	1	6	6	36	
	· Quantité globale insérée devant être divisée suivant le nombre de palettes réelles	Risque d'erreur de stock	Impact sur le contrôle et gestion des stocks	1	2	2	2	1	1	4	2	8	
	Identification manuelle par un TAG ID unique pré-imprimé	Risque d'erreur d'identification de la palette avec un TAG neutre ne contenant aucune information initialement	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	1	2	3	3	1	1	9	2	18	Ré-étiquetage de chaque palette avec une étiquette spécifique contenant la référence, le lot et un TAG palette unique
Réception (30% avec informations détaillées)	Identification en provenance du site fabricant	Risque d'inversion d'étiquette	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	1	2	4	3	1	1	12	2	24	Ré-étiquetage de chaque palette avec une étiquette spécifique contenant la référence, le lot et un TAG palette unique
	Données pré saisies dans le système	Même risque que précédemment sur les données erronées	Impact sécurité pour le patient Impact potentiel sur la distribution du stock Impact sur le contrôle et gestion des stocks Potentialité de réclamation client	1	3	1	1	1	1	1	3	3	Maintien du contrôle physique à réception

Annexe 2

Analyse de risque des processus de traçabilité

Etape	Description	Risques encourus	Conséquences	Fréquence	Gravité	Maitrise					Risque brut	Criticité	Propositions d'axe d'amélioration
						Détection	Equipement	Personnel	Procédure	Maitrise globale			
Mise en stock	Scan tag ID apposée à réception ou de l'étiquette SSCC	Risque de mise en stock du mauvais produit si inversion étiquette sur la palette	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	1	3	3	3	1	1	9	3	27	Contrôle des données palettes en correspondance avec les données étiquettes de manière physique ou informatique avec un code de confirmation composé d'une association cohérente entre un certain nombre de digit de la référence et du lot. Un message d'erreur doit apparaître en cas de non-conformité
	Scan de l'emplacement destinataire sur la première lisse (entre les étages A et B) quel que soit l'étage destinataire	Risque de scan du mauvais emplacement	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	2	2	2	1	1	4	4	16	Message d'erreur sur le RDT
	Mise de la palette en rack	Risque de mise en place au mauvais endroit	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	2	3	2	1	1	6	4	24	Conservation du scan de l'emplacement destinataire avec message d'erreur en cas de non-conformité
Réapprovisionnement sur des emplacements de prélèvements classiques	Scan de l'emplacement de départ sur la première lisse (entre les étages A et B)	Risque de scan du mauvais emplacement	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	2	2	2	1	1	4	4	16	Message d'erreur sur le RDT
		Risque qu'à l'emplacement se trouve la mauvaise palette	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks Impact potentiel sur la sécurité du produit (si produit non libéré pour distribution, mauvais produit)	2	3	2	2	1	1	4	6	24	Scan d'une étiquette contenant la référence et le lot du produit présent sur la palette. Avec message d'erreur en cas de non-conformité
		Risque de prise d'une palette à un mauvais étage (pour les étages C à F)	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks Impact potentiel sur la sécurité du produit (si produit non libéré pour distribution, mauvais produit)	2	3	2	2	1	1	4	6	24	
	Scan de l'emplacement destinataire sur la première lisse (entre les étages A et B) *toujours pour une mise en place à l'étage A*	Risque de scan du mauvais emplacement	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	2	2	2	1	1	4	4	16	Message d'erreur sur le RDT

Annexe 2

Analyse de risque des processus de traçabilité

Etape	Description	Risques encourus	Conséquences	Fréquence	Gravité	Maitrise					Risque brut	Criticité	Propositions d'axe d'amélioration
						Détection	Equipement	Personnel	Procédure	Maitrise globale			
Réapprovisionnement sur des emplacements de prélèvements classiques	Mise d'une nouvelle quantité à l'emplacement de prélèvement	Risque de mélange de lot si emplacement non vide	Potentialité de réclamation client	2	2	2	2	1	1	4	4	16	En cas de changement de lot par rapport au produit précédemment présent à l'emplacement, un message apparaît sur le RDT pour vérifier que l'emplacement est bien vide
	En cas de réapprovisionnement d'une quantité partielle, prise de la palette entière pour aller à l'emplacement de prélèvement avant retour à l'emplacement initial	Risque d'erreur de quantité	Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	2	2	2	1	2	8	4	32	Validation de la quantité réellement comptée sur le RDT
		Risque de perte du Tag ID Palette initiale	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	3	1	3	1	2	6	6	36	Edition d'une nouvelle étiquette contenant la référence, le lot et le tag ID palette attribuée à réception.
		Risque d'erreur de remise en place sur l'emplacement initial	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	3	2	3	1	2	12	6	72	Attribution d'un nouvel emplacement pour la quantité restante une fois la quantité à réapprovisionnée mise en place avec scan de ce nouvel emplacement et message d'erreur en cas de non-conformité
Réapprovisionnement sur des emplacements de prélèvements à faible rotation de produits (petits emplacements)	Scan de l'emplacement destinataire	Risque de scan du mauvais emplacement	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	2	2	2	1	1	4	4	16	Message d'erreur sur le RDT
	réapprovisionnement d'une quantité partielle, prise de la palette entière pour aller emplacement de prélèvement avant retour à l'emplacement initial	Risque d'erreur de quantité	Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	2	2	2	1	2	8	4	32	Validation de la quantité réellement comptée sur le RDT
		Risque de mélange de lot si emplacement non vide	Potentialité de réclamation client	2	2	2	2	1	1	4	4	16	En cas de changement de lot par rapport au produit précédemment présent à l'emplacement, un message apparaît sur le RDT pour vérifier que l'emplacement est bien vide

Annexe 2

Analyse de risque des processus de traçabilité

Etape	Description	Risques encourus	Conséquences	Fréquence	Gravité	Maitrise					Risque brut	Criticité	Propositions d'axe d'amélioration
						Détection	Equipement	Personnel	Procédure	Maitrise globale			
Réapprovisionnement sur des emplacements de prélèvements à faible rotation de produits (petits emplacements)		Risque de perte de Tag ID palette initiale	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	3	1	3	1	2	6	6	36	Edition d'une nouvelle étiquette pour chaque carton réapprovisionné contenant la référence, le lot et le tag ID palette attribuée à réception.
		Risque d'erreur de remise en place sur l'emplacement initial	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	3	2	3	1	2	12	6	72	Attribution d'un nouvel emplacement pour la quantité restante une fois la quantité à réapprovisionnée mise en place avec scan de ce nouvel emplacement. et message d'erreur en cas de non-conformité
Prélèvement au sol sur des emplacements de prélèvement classique ou des emplacements à faible rotation de produits	Scan de l'emplacement de prélèvement sur la première lisse (ou la deuxième et troisième lisse pour les emplacements à faible rotation)	Risque de scan du mauvais emplacement	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks	2	2	2	2	1	1	4	4	16	Message d'erreur sur le RDT
	Prélèvement suivant une référence et un lot d'une certaine quantité manuellement	Risque d'erreur de référence ou de lot si mauvais produit réapprovisionné ou si prélèvement malencontreux sur l'emplacement voisin	Impact sécurité pour le patient Impact potentiel sur la distribution du stock Impact sur le contrôle et gestion des stocks Potentialité de réclamation client	2	4	2	3	1	2	12	8	96	Scan de la référence et du lot sur l'étiquette palette et message d'erreur en cas de non-conformité
		Risque d'erreur de quantité	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks Potentialité de perte de traçabilité	2	3	2	2	1	1	4	6	24	*(automatisation des prélèvements)*
	Prélèvement suivant un groupement de commande	Risque d'erreur de container	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks Potentialité de perte de traçabilité	2	3	1	2	1	1	2	6	12	Message d'erreur sur le RDT
	Scan d'un numéro de container	Risque d'erreur de container	Impact sur la qualité du processus Impact sur le contrôle et gestion des stocks Potentialité de perte de traçabilité	2	3	1	2	1	1	2	6	12	

Annexe 2

Analyse de risque des processus de traçabilité

Etape	Description	Risques encourus	Conséquences	Fréquence	Gravité	Maitrise					Risque brut	Criticité	Propositions d'axe d'amélioration
						Détection	Equipement	Personnel	Procédure	Maitrise globale			
		Risque de mélange des produits prélevés en carton complet sur différentes commandes	Impact sur la qualité du processus Potentialité de réclamation client Potentialité de perte de traçabilité	2	3	1	2	1	1	2	6	12	Impression d'une étiquette contenant le numéro de commande et de container pour chaque carton complet prélevé.
Contrôle et colisage	Contrôle des références	Risque d'erreur d'interprétation des désignations	Impact sur la qualité du processus Potentialité de réclamation client	2	3	3	3	1	1	9	6	54	Scan des code-barre ou data matrix des produits avec message d'erreur en cas de non conformité
	Contrôle des quantités (comptage manuel)	Risque d'erreur de comptage	Impact sur la qualité du processus Potentialité de réclamation client	2	3	2	3	1	1	6	6	36	*(automatisation des prélèvements)*
Palettisation	Suivant le volume des commandes, création de palettes mono commande, mono destinataire sans identification de la palette	Perte de la traçabilité de la palette	Impact sur la qualité du processus	1	2	3	3	1	2	18	2	36	Mise en place d'une identification palette
	Création de palettes multi commandes, multi-destinataires sans identification palette	Risque de mélange de marché et de transporteur sur une même palette	Impact sécurité du processus (inversion de marché avec envoi potentiel de produit non autorisé sur le marché) Impact sur la qualité du processus Potentialité de réclamation client	1	3	3	3	1	2	18	3	54	Mise en place d'une identification palette
		Risque de perte de traçabilité de la palette	Risque qualité du processus	1	2	3	3	1	2	18	2	36	
Expédition	Déplacement de la palette sur un quai de chargement sans enregistrement où elle est filmée et étiquetée avec les étiquettes transporteurs	Risque de mélange des palettes sur le quai d'attente	Impact sécurité du processus (inversion de marché avec envoi potentiel de produit non autorisé sur le marché) Impact sur la qualité du processus Potentialité de réclamation client	1	3	3	3	1	2	18	3	54	Mise en place d'une nouvelle étape de 'marshalling' avec enregistrement du déplacement de la table d'emballage vers le quai d'attente de chargement grâce à l'utilisation d'un tag ID palette d'expédition avec un
		Risque de perte de traçabilité de la palette	Impact sur la qualité du processus	1	2	3	3	1	2	18	2	36	
	Chargement du camion sans enregistrement spécifique	Risque d'inversion de transporteur et de marché	Impact sécurité du processus (inversion de marché avec envoi potentiel de produit non autorisé sur le marché) Impact sur la qualité du processus Potentialité de réclamation client	1	3	3	3	1	2	18	3	54	Mise en place d'une nouvelle étape de 'Chargement' avec ouverture du voyage, enregistrement du déplacement du quai d'attente vers le camion à charger,

Annexe 2

Analyse de risque des processus de traçabilité

Etape	Description	Risques encourus	Conséquences	Fréquence	Gravité	Maitrise					Risque brut	Criticité	Propositions d'axe d'amélioration
						Détection	Equipement	Personnel	Procédure	Maitrise globale			
		Risque de perte de traçabilité de la palette	Impact sur la qualité du processus	1	2	3	3	1	2	18	2	36	enregistrement du camion et fermeture du voyage.

Annexe 1 Exemple de KAIZEN

RAPPORT D'ACTIVITE KAIZEN

Titre du Projet: REDUIRE LE % D'ABSENTEISME INJUSTIFIE A L'OBJECTIF (INFERIEUR A 3%)

Département: OUTBOUND	Superviseur: Resp des Op	Nom de l'équipe: EQUIPE DES ABSENTS	Mois: 02/04/2012

PLAN

Identification du Projet : (Comment avez-vous identifié ce projet ?)

LE PERFORMANCE BOARD ANNONCE UN TAUX D'ABSENTEISME SUPERIEUR A L'OBJECTIF

Justification : (Pourquoi ce projet devrait-il être développé?)

IL FAUR REDUIRE LE TAUX D'ABSENTEISME DU SITE

Equipe : (Principale & Support)

(Resp. des OPS), (RH), (Resp. Froid), (Resp. Inbound), (Chef d'Equipe Ambiant), (Chef d'Equipe Ambiant)

Situation actuelle :

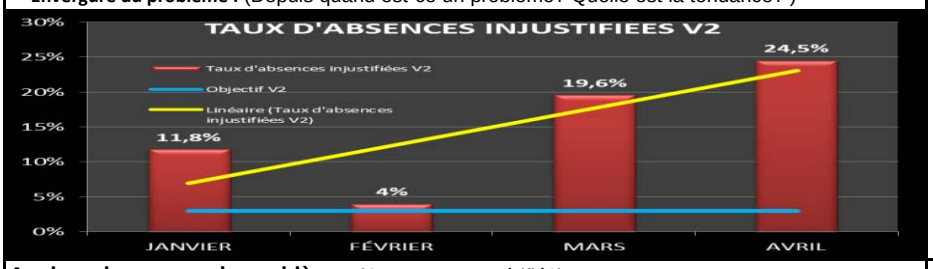
Quel est le standard ou objectif requis? (Client, Site, ou Business)

Absenteisme injustifie inferieur à 3%

Ecart : (Quel est le gain potentiel?)

-12%

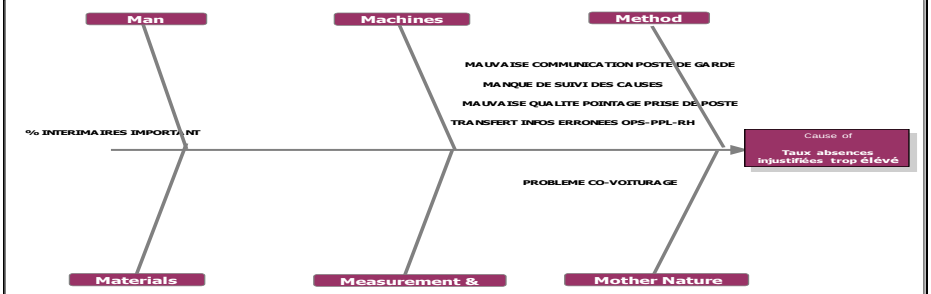
Envergure du problème : (Depuis quand est-ce un problème? Quelle est la tendance?)



Problème : (Quel est le problème?)

TAUX D'ABSENTEISME INJUSTIFIE TROP ELEVE

Analyse des causes du problème: (Qu'avez vous vérifié?)



Cause Racine : (Causes Directes?)

"-TRANSFERT D'INFOS ERRONEES ENTRE OPS-PPL-RH

DO

Contre-Mesures : (Comment allez vous fixer le problème?)

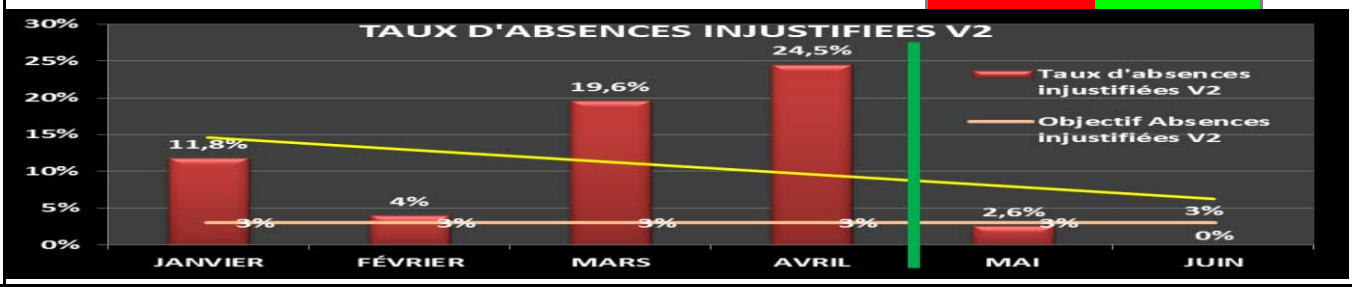
	Responsibilité	Début	Fin	Statut
DONNER LES INFOS EXACTES AU PPL ET RH BASEES SUR L'ABSENTEISME EFFECTIF EN PRENANT EN COMPTE LES FINS DE MISSION	**CHEF D'EQUIPE**	**07-mai**	**29-juin**	**EN COURS**

Work Instruction -Un changement est t-il nécessaire? ¨ NON Effectué le :

CHECK

Vérification des Résultats : (au moins 30 jours de données)

Avant	Après
MOY 15%	MOY 2,8%



ACT

Action & Suivi : (Que faut-il faire de plus pour s'assurer de la maintenabilité?)

	Responsabilité	Début	Fin	Statut
"- POINTAGE PAR CHEF D'EQUIPE A TOUS LES PRE-SHIFT MEETING	**CHEF D'EQUIPE**	**22-mai**	**29-juin**	**CLOTURE**
"- VERIFIER LA BONNE TRANSMISSION PPL ET RH EN DOUBLE CHECKANT LA LISTE DES ABSENTS	**CHEF D'EQUIPE**	**22-mai**	**29-juin**	**CLOTURE**

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 11 février 2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Roxane LAMBERT

Sujet :

IMPORTANCE DE L'APPROCHE QUALITE DANS LA MISE EN PLACE ET LA REALISATION D'UN PROJET PHARMACEUTIQUE :
Exemple d'Application des Méthodes d'Amélioration Continue pour Affiner la Traçabilité des Produits sur un Site Dépositaire Pharmaceutique

Jury :

Président : M. FERRARI Luc
Directeur : Mme ESSE-BELIN Céline
Juges : M. DE GIRARD Frédéric
Mme NOIREZ Véronique

Vu,

Nancy, le 11 janvier 2013

Le Président du Jury

L. Ferrari

Directeur de Thèse

Céline ESSE BELIN

Vu et approuvé,

Nancy, le 17.01.2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 25.01.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine
Le Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6061

N° d'identification :

TITRE

IMPORTANCE DE L'APPROCHE QUALITE DANS LA MISE EN PLACE ET LA REALISATION D'UN PROJET PHARMACEUTIQUE :
Exemple d'Application des Méthodes d'Amélioration Continue pour une Amélioration de la Traçabilité des Produits sur un Site Dépositaire Pharmaceutique

Thèse soutenue le 11 février 2013

Par Roxane LAMBERT

RESUME :

En France, les Industries Pharmaceutiques sont régies par des règles bien définies qui permettent d'obtenir un service de santé sûr et de Qualité.

Dans un environnement économique difficile, répondre aux contraintes réglementaires, de la fabrication à la distribution des produits de santé, peut s'avérer un challenge important à relever.

Bien comprendre la place de la Qualité au sein des Industries Pharmaceutiques et les contraintes qui lui sont liées sont un atout pour les entreprises. Elles pourront ainsi s'approprier les textes qui leurs sont imposés tout en adoptant des méthodes de management de la Qualité qui ont fait leur preuve dans d'autres secteurs industriels comme le Lean Management.

Ce document définit et illustre chacune de ces notions. Puis il aborde un cas pratique d'amélioration continue de la traçabilité sur un site dépositaire pharmaceutique.

MOTS CLES :
Qualité – Industrie Pharmaceutique – Bonnes Pratiques – ICH – Lean Management – 5S – Kaizen – Amélioration Continue – Amélioration des performances – Démarche Qualité – Assurance Qualité – Traçabilité – Processus – Code de Santé Publique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Céline ESSE-BELIN	INDUSTRIE	**Expérimentale**	☐
		Bibliographique	X
		Thème	X

Thèmes

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