



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE PHARMACIE

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2016

Thèse N°138

THESE

Pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 02 décembre 2016

par

M. Fabien CHOSALLAND

Né le 23 novembre 1991

à Ecully

**DEMARCHE D'AMELIORATION CONTINUE APPLIQUEE A LA GESTION
DES CAPA D'UN SITE EXPLOITANT**

JURY

Mme BRIANCON Stéphanie, Professeur

Mme DEFILLE Elodie, Docteur en Pharmacie

M. FESSI Hatem, Professeur

Mme PREYNAT Pascale, Maître de Conférences Associé

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Gilles RODE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon
LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE – COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

• **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
 Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
 Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
 Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
 Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
 Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
 Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
 Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
 Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
 Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
 Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
 Madame Christelle MARMINON (MCU)
 Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
 Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
 Monsieur Roland BARRET (Pr)
 Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
 Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
 Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU – HDR)
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
 Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
 Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
 Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
 Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
 Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
 Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
 Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
 Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
 Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
 Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
- **PHYSIOLOGIE**
 Monsieur Christian BARRES (Pr)
 Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
 Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Melanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

• **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

• **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

• **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

• **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)
Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85^{ème} section)
Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)
Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements

Tout d'abord, j'adresse mes remerciements les plus sincères à mon maître de stage, Elodie DEFILLE, qui m'a encadré tout au long de cette dernière année d'étude. Je tiens à la remercier pour son accompagnement, toutes les connaissances qu'elle m'a apportées, et ses conseils avisés. J'ai énormément appris à ses côtés, merci Elodie.

Je remercie le Professeur Stéphanie BRIANCON d'avoir accepté d'être la Présidente de mon jury, ainsi que les autres membres du jury, le Professeur Hatem FESSI et le Maître de Conférences, Mme Pascale PREYNAT.

Merci également à Véronik TRUFFIN pour m'avoir accueilli dans son équipe et pour m'avoir fait confiance, pour m'avoir guidé et pour m'avoir énormément appris.

Merci à toute l'équipe Assurance Qualité pour cette année passée ensemble et pour votre accueil chaleureux.

Je remercie tous les enseignants de la Faculté de Pharmacie de Lyon qui m'ont apporté les connaissances nécessaires pour devenir pharmacien et bien commencer ma vie professionnelle.

Des pensées toutes particulières vont à ma famille et plus précisément à mes parents. Merci à eux pour leur soutien indéfectible durant toutes mes études, pour leurs encouragements et pour leur présence à mes côtés.

Table des Matières

Remerciements	6
Table des figures et tableaux	10
Abréviations	11
Introduction	13
1. L'AMELIORATION CONTINUE	15
1.1. QU'EST-CE QUE LA QUALITE ?	16
1.1.1. Définition de la qualité	16
1.1.2. La qualité dans une organisation	18
1.1.2.1. La qualité pour les clients	18
1.1.2.2. La qualité dans l'entreprise.....	19
1.1.2.3. La qualité du produit ou service	20
1.1.2.4. La qualité selon le contexte normatif	20
1.1.3. La qualité dans le domaine pharmaceutique.....	20
1.2. LE SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE	21
1.2.1. Définition.....	21
1.2.2. Contexte normatif	22
1.3. L'AMELIORATION CONTINUE	25
1.3.1. Définition.....	25
1.3.2. Contexte normatif	25
1.3.3. Concept de l'amélioration continue.....	27
2. LE PROCESSUS CAPA	29
2.1. PRESENTATION GENERALE DU PROCESSUS CAPA.....	30
2.1.1. Pourquoi les CAPA (Corrective Action and Preventive Action).....	30
2.1.2. Présentation des CAPA.....	30
2.1.3. SIPOC général associé aux CAPA	31
2.2. CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET NORMATIF.....	32
2.2.1. ISO 9001:2015	32
2.2.2. Bonnes Pratiques de Fabrication	33
2.2.2.1. Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique	33

2.2.2.2.	Chapitre 4 : Documentation	35
2.2.2.3.	Chapitre 5 : Production	35
2.2.2.4.	Chapitre 8 : réclamations et rappels de médicaments.....	36
2.2.2.5.	Chapitre 9 : auto-inspection	37
2.2.2.6.	Partie 3 - ICH Q10.....	37
3.	L'AMELIORATION DE LA GESTION DES CAPA.....	39
3.1.	LA GESTION DES CAPA	40
3.1.1.	Documentation associée.....	40
3.1.2.	Processus interfacés avec le processus CAPA.....	40
3.1.2.1.	Déviations	41
3.1.2.2.	Auto-inspections	41
3.1.2.3.	Audits	41
3.1.2.4.	Réclamations.....	41
3.1.2.5.	Autres.....	42
3.1.3.	Présentation du processus CAPA avant sa révision	43
3.2.	L'EXPRESSION DU BESOIN D'AMELIORATION	44
3.2.1.	Signaux	44
3.2.1.1.	Auto-inspection.....	44
3.2.1.2.	Risk Management	44
3.2.1.3.	Indicateur groupe.....	44
3.2.2.	Le besoin formel.....	45
3.3.	DEPLOIEMENT DE L'AMELIORATION PAR LA METHODE DMAIC.....	45
3.3.1.	DEFINE / MEASURE : Etat des lieux	46
3.3.1.1.	Etat des lieux de 2013 à 2015	47
3.3.1.2.	Etat des lieux de 2015.....	50
3.3.2.	ANALYZE : Root Cause Analysis	52
3.3.2.1.	Define	52
3.3.2.2.	Measure	53
3.3.2.3.	Analyze	54
3.3.2.4.	Improve	56
3.3.3.	Bilan de l'état des lieux et de la RCA.....	56
3.3.4.	IMPROVE : déploiement de l'amélioration continue.....	59

3.3.4.1.	Elaboration de la procédure	59
3.3.4.1.1.	Définition des Objectifs	59
3.3.4.1.2.	Travaux préliminaires de gestion des interfaces.....	61
3.3.4.1.3.	Le nouveau processus.....	63
3.3.4.1.4.	Conséquence des modifications par rapport à l'ancien processus	68
3.3.4.2.	Amélioration de l'outil de suivi	69
3.3.4.2.1.	Définition des Objectifs	69
3.3.4.2.2.	Fichier associé aux CAPA	69
3.3.4.2.3.	Indicateurs	72
3.3.4.2.4.	Formulaire associé aux CAPA.....	73
3.3.5.	CONTROL : Gap Analysis et performance	74
3.3.5.1.	Gap Analysis	74
3.3.5.2.	Formation des collaborateurs.....	74
3.3.5.3.	Mesure de performance du processus de gestion des CAPA.....	74
Conclusion	75
Bibliographie	76
Annexes	78

Table des figures et tableaux

Figure 1 - Relation entre attentes et perception	18
Figure 2 - Adéquation entre les exigences clients / entreprise	19
Figure 3 - Représentation de la structure de Norme dans le cycle PDCA.....	23
Figure 4 - Cycle PDCA	27
Figure 5 - SIPOC général associé aux CAPA.....	31
Figure 6 - Ancien processus de gestion des CAPA.....	43
Figure 7 - Répartition au 28/01/2016 des CAPA de 2013 à 2015 par source et selon le département/site Owner	47
Figure 8 - Diagramme de Pareto : sources à l'origine des CAPA.....	48
Figure 9 - Statut des CAPA de 2013 à 2015 au 28/01/2016 selon les départements/sites Owner	49
Figure 10 - Statut des CAPA de 2015 au 28/01/2016 selon les départements/sites owner ...	50
Figure 11 - Evolution du nombre de CAPA entre 2013 et 2015 (comparaison entre sites fabricants, prestataires externes et DAP AQ)	51
Figure 12 - RCA - ANALYZE : Ishikawa – Potential Causes.....	55
Figure 13 - Flow Chart du processus CAPA révisé.....	63
Figure 14 - Capture d'écran : Nombre de CAPA par Pilote	69
Figure 15 - Capture d'écran : Nombre de CAPA par Criticité à la DAP.....	70
Figure 16 - Capture d'écran : TCD CAPA "Due in 1 month" et "CAPA date TBD"	70
Figure 17 - Capture d'écran : Indicateur de performance 2016	72
Tableau 1 - RCA - DEFINE : QQQCCP.....	53
Tableau 2 - RCA - MEASURE : Gap analysis	53
Tableau 3 - RCA - IMPROVE : Description des CAPA	56
Tableau 4 - Récapitulatif de l'analyse des interfaces avec le processus CAPA révisé.....	61

Abréviations

AQ : Assurance Qualité

ASQ : American Society for Quality

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action & Preventive Action

DAP : Direction des Affaires Pharmaceutiques

DAP AQ : Direction des Affaires Pharmaceutique Assurance Qualité

DAP AQAP : Direction des Affaires Pharmaceutique Assurance Qualité Affaires Pharmaceutiques

DAP AQAT : Direction des Affaires Pharmaceutique Assurance Qualité Affaires Techniques

DAP PUB : Direction des Affaires Pharmaceutiques Publicité

DMAIC : Define Measure Analyze Improve Control

GQMP : Global Quality Management Process

GMP : Good Manufacturing Practices

ICH : International Conference on Harmonisation

ISO : International Organization for Standardization

IT : Information Technology

KPI : Key Performance Indicator

LOC : Local Operating Company

LSOP : Local Standard Operating Procedure

NC : Non conformité

PDCA : Plan Do Check Act

PR : Pharmacien Responsable

PV : Pharmacovigilance

QQOQCPC : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? Combien ?

RCA : Root Cause Analysis

RQA : Revue Qualité Annuelle

SIPOC : Supplier Input Process Output Customer

SMQ/QMS : Système de Management de la Qualité / Quality Management System

SOP : Standard Operating Procedure

Introduction

Les médicaments sont des produits revêtant une importance capitale pour les patients et la santé publique. De ce fait, ils sont soumis à des exigences fortes de la part de la société et de la réglementation, notamment en terme de qualité. Pour répondre à ces exigences, les entreprises pharmaceutiques s'organisent autour du management de la qualité afin de pouvoir garantir la mise sur le marché de produits efficaces, sûrs et de qualité.

Un des points clés du management de la qualité est l'amélioration continue, et une des voies de l'amélioration est l'élimination des non-conformités pouvant survenir sur le produit ou le déroulement des activités^[1]. La gestion des Actions Correctives et Préventives (CAPA) est un des maillons du traitement des non-conformités. L'objectif des CAPA sera d'éliminer les causes de non-conformité ou à défaut de maîtriser les situations indésirables.

Cette thèse s'articule en trois parties :

La première partie présentera l'amélioration continue et son contexte.

La seconde partie détaillera une des composantes d'un système qualité pharmaceutique, à savoir la gestion des CAPA.

Enfin, la troisième partie présentera le déroulement d'un projet d'amélioration continue dont le but est d'optimiser la gestion des CAPA.

1. L'AMELIORATION CONTINUE

1.1. QU'EST-CE QUE LA QUALITE ?

Pour comprendre le contexte dans lequel la notion d'amélioration continue s'inscrit, il convient tout d'abord de définir la notion même de qualité et de management de la qualité.

1.1.1. Définition de la qualité

Il existe de nombreuses définitions de la qualité, la qualité étant une notion possédant autant de définitions que d'acteurs. A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la définition de la qualité^[2]. Pour illustrer ce propos, voici ci-après les quatre premières définitions du mot « qualité » issues du dictionnaire Larousse parmi les 8 proposées :

Qualité, nom féminin,

(latin *qualitas*, -atis, de *qualis*, quel) :

1. Aspect, manière d'être de quelque chose, **ensemble des modalités sous lesquelles quelque chose se présente** : Photographe attentif à la qualité de la lumière.
2. Ensemble des caractères, des propriétés **qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature**, à ce qu'on en attend : Du papier de qualité moyenne.
3. Ce qui rend quelque chose supérieur à la moyenne : Préférer la qualité à la quantité.
4. **Chacun des aspects positifs de quelque chose qui font qu'il correspond au mieux à ce qu'on en attend** : Cette voiture a de nombreuses qualités.

Les définitions de ce dictionnaire ne se rapportent pas spécifiquement à la notion de qualité dans le milieu des organisations. Ce sont les textes réglementairement opposables et les normes qui orienteront les organisations concernant la définition de la qualité.

La définition de la qualité telle que présente dans la norme ISO (International Standard Organisation) 9000:2015 est la suivante : « *Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences* ».

Une caractéristique est un trait distinctif se rapportant à un objet. Elle peut être intrinsèque ou attribuée ; qualitative ou quantitative ; et il en existe différents types, tels que : physique, sensorielle, comportementale, temporelle, ergonomique et/ou fonctionnelle.

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

Cet objet devra satisfaire des exigences, sous-entendues les exigences des clients, des parties intéressées, ainsi que celles de l'organisme.

A titre d'information, il existe deux types de parties intéressées :

- **Parties intéressées internes** : Direction, Actionnaires, Employés, Partenaires sociaux, Investisseurs...
- **Parties intéressées externes** : Utilisateurs directs et indirects des produits (services) de l'entreprise, Partenaires de l'entreprise, Tutelles administratives, la société en général...

La satisfaction des clients et parties intéressées et par extension de leurs besoins respectifs est donc fondamentale dans la notion de qualité.

Dans la version 2015 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), deux définitions de la qualité cohabitent et sont citées dans la Partie 3 - Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication :

ICH Q9 : « **Qualité** : degré de conformité d'un produit, d'un système ou d'un procédé aux exigences demandées ». ^[3]

ICH Q10 : « **Qualité** : Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus à satisfaire des exigences ». ^[3]

La différence entre ces deux définitions se situe dans l'utilisation des termes « *Conformité [...] aux exigences* » / « *Satisfaire des exigences* ». En effet un produit ou un service peut tout à fait être conforme à certaines exigences sans pour autant les satisfaire toutes (ex : conformité aux exigences réglementaires et insatisfaction du client).

A noter que la définition de l'ICH Q10 - Système Qualité Pharmaceutique est sensiblement la même que la définition de la norme ISO 9000:2015.

Comme nous venons de le comprendre, la qualité est une notion complexe. Néanmoins, le dénominateur commun de la norme ISO et des BPF concernant la qualité est la satisfaction des exigences.

1.1.2. La qualité dans une organisation

Après avoir vu globalement ce qu'est la qualité, nous allons maintenant l'aborder du point de vue d'une organisation. A l'heure actuelle, une organisation opère dans un contexte très dynamique caractérisé par une évolution accélérée et une mondialisation des marchés. La Qualité est fondamentale pour une organisation car son impact va au-delà de la satisfaction du client, elle peut également avoir un impact direct sur l'image de l'organisme.

La qualité dans une organisation pourra être envisagée selon quatre points de vue : le client, l'entreprise, le produit ou service et enfin le contexte normatif.

1.1.2.1. La qualité pour les clients

Les exigences des clients sont de trois types :

- les besoins formulés
- les besoins implicites
- les besoins obligatoires

De ces besoins découle la notion d'attente du client ^[4]. L'organisation conceptualisera ces attentes de manière objective afin de réaliser le produit ou service qui satisfera aux exigences du client. Celui-ci percevra ensuite la qualité du produit en fonction d'aspects objectifs (fonctionnels et mesurables) et subjectifs (esthétique, plaisir vécu, relationnel) ^[5].

Une organisation devra donc traduire les besoins du client de manière objective afin que la perception de la Qualité du produit ou service conçu et réalisé soit conforme aux attentes, voire les dépasse.

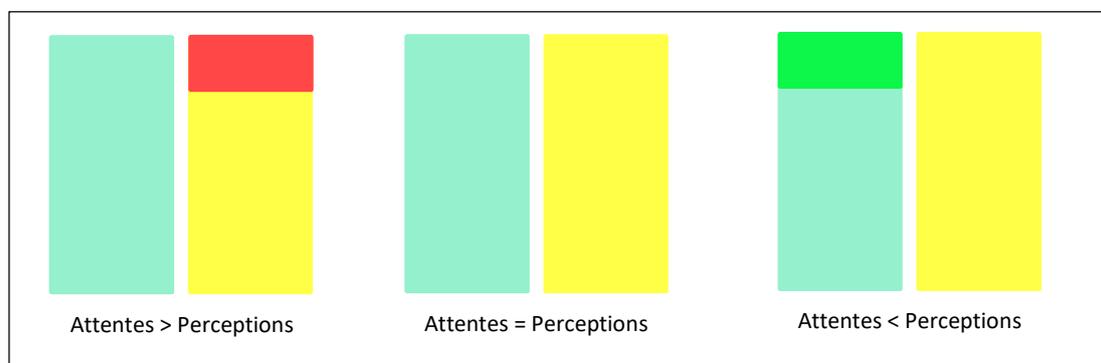


Figure 1 - Relation entre attentes et perception

1.1.2.2. La qualité dans l'entreprise

L'enjeu pour une entreprise est de saisir au mieux les attentes des clients afin de réaliser un produit ou service de qualité, c'est-à-dire à même de satisfaire aux besoins formulés, implicites et obligatoires. L'entreprise ou différentes parties intéressées auront à charge de traduire les besoins des clients de manière objective : pour une entreprise pharmaceutique, la Qualité se traduit par la conformité du produit à des spécifications inscrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cependant, il est difficile voire impossible de concevoir des produits satisfaisant toutes les attentes des clients car ceux-ci définissent la qualité de manière subjective.

Ainsi, pour une organisation, il s'agit d'un mécanisme en deux temps :

- La conception du produit répondant aux attentes, desquelles résultent des spécifications.
- La réalisation du produit conformément aux spécifications.

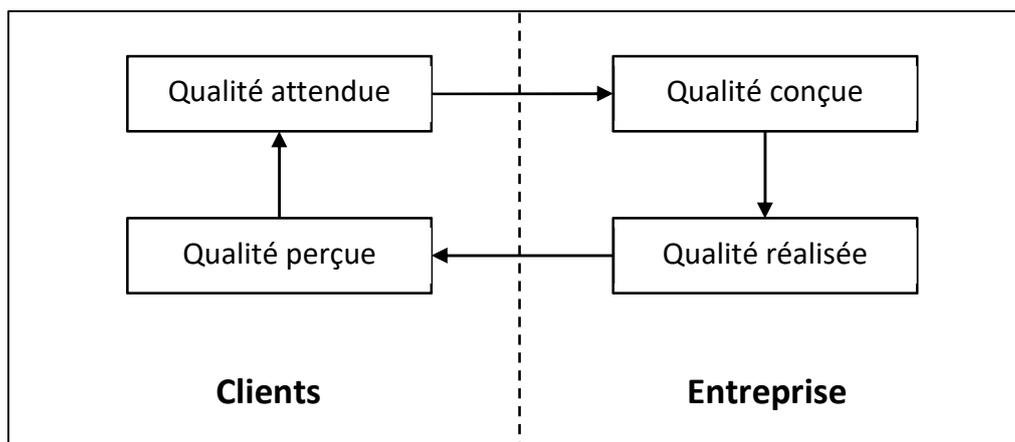


Figure 2 - Adéquation entre les exigences clients / entreprise

Afin de garantir la conformité du produit aux spécifications, l'organisation devra développer un système de surveillance et d'évaluation du processus de réalisation :

- À l'aide d'indicateurs, l'entreprise pourra évaluer le niveau de performance du processus de réalisation.
- À l'aide de contrôles en cours de réalisation et/ou en fin de réalisation, l'entreprise pourra s'assurer que les produits non conformes n'atteignent pas le client.

1.1.2.3. La qualité du produit ou service

La qualité du produit ou service est une résultante de la qualité perçue par le client et de la qualité réalisée sur le produit. Cependant, selon D.A. Garvin, la qualité d'un produit ou service aurait huit dimensions ^[6] :

- La performance
- Les accessoires
- La fiabilité
- La conformité
- La durabilité
- La maintenabilité
- L'esthétique
- La qualité perçue

Et il ajoute également que la qualité est définie, non pas relativement à des standards internes d'une organisation, mais à la concurrence. Ainsi la qualité d'un produit ou service ne dépend pas uniquement de la relation établie entre le client et le fournisseur, mais également du niveau de qualité atteint par la concurrence ^[5].

1.1.2.4. La qualité selon le contexte normatif

Les normes les plus connues concernant la qualité sont les norme ISO 9000 et ISO 9001. Comme nous l'avons vu, la norme ISO 9001 donne une définition de la qualité qui permet de cerner la relation entre l'entreprise et ses clients et parties intéressées. La norme ISO 9001 fournit un ensemble d'exigences normalisées pour un Système de Management de la Qualité. Elle définit comment établir, documenter et maintenir un système de management de la qualité efficace ^[7].

1.1.3. La qualité dans le domaine pharmaceutique

En vertu de l'article 6 de la Directive 2003/94/EC et de la Directive 91/412/EEC, les fabricants de l'Union Européenne ont l'obligation de mettre en œuvre un système d'assurance qualité pharmaceutique efficace pour observer les Good Manufacturing Practices (GMP). Des conseils sont fournis à ce sujet dans le chapitre 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication. La ligne directrice Q10 de l'ICH vise à accroître les exigences actuelles des BPF, avec des éléments

modernes des systèmes qualité, permettant ainsi la fabrication d'un médicament de qualité et une amélioration continue au cours du cycle de vie du produit.

1.2. LE SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE

La Qualité a donc pour objectif de satisfaire aux exigences des clients et des parties intéressées ; cependant une organisation devra se donner les moyens d'arriver à cet objectif et c'est par le biais d'un Système de Management de la Qualité (SMQ) qu'elle y parviendra.

1.2.1. Définition

La Qualité est un des concepts de Management qui implique une vision Système. Tentons de définir ce qu'est un système de management de la qualité :

- **Système** : l'approche système s'apparente plus à un mode de pensée et d'appréhension de la réalité qu'à une « technique » à proprement parler. Elle consiste à appréhender la réalité observée comme des unités / éléments en interaction. Elle se caractérise par une approche globale dont les deux points principaux consistent à représenter la « réalité » sous forme d'éléments en interrelation permanente avec effet de feedback.
- **Management** : activités coordonnées pour orienter et diriger un organisme. Le management peut inclure l'établissement de politiques et d'objectifs, et de processus pour atteindre ces objectifs. ^[8]
- **Qualité** : la qualité est le concept le plus « flou » des trois. Il correspond à la définition de la norme ISO 9000:2015 vue précédemment et systématiquement parlant, c'est un ensemble de moyens utilisés pour remplir un ensemble d'objectifs.

Un Système de Management de la Qualité est donc la gestion d'un ensemble de processus en interaction qui fournissent les moyens nécessaires à l'obtention du niveau de qualité attendu par les clients et parties intéressées, chacun ayant ses propres besoins et demandes.

D'après la norme ISO 9000:2015, le management de la qualité est toute activité de « *management relatif à la qualité* ». Il peut comprendre l'établissement de politiques qualité et les activités permettant d'identifier des objectifs qualité, et il détermine les processus et ressources nécessaires afin de parvenir à des résultats cohérents avec les objectifs attendus.

Il devra également gérer les processus et leurs interactions. Le SMQ doit permettre à la Direction d'optimiser l'utilisation des ressources et d'identifier les actions permettant de traiter les conséquences prévues et imprévues dans la réalisation du produit et du service. [8]

1.2.2. Contexte normatif

Pour construire son SMQ, une organisation pourra s'appuyer sur les normes ISO 9000, 9001 et 9004 provenant de l'organisme ISO. Cet ensemble de normes fournit les concepts et principes fondamentaux devant être utilisés dans le développement d'un SMQ. Il se décompose de la manière suivante :

ISO 9000:2015 - Principes essentiels et vocabulaire [8]

Cette norme définit les notions fondamentales et la terminologie utilisées dans la norme ISO 9001 ainsi que les 7 principes du management de la qualité :

1. L'orientation client :

Le principal objectif du management de la qualité est de satisfaire les exigences des clients par une approche centrée sur l'écoute des clients et de leurs besoins. Ainsi un organisme engagé dans une démarche qualité sera plus à même de fournir un produit ou service répondant à leurs exigences afin d'obtenir des performances durables.

2. Le leadership :

L'exercice du leadership par les dirigeants a pour objectif de créer des conditions dans lesquelles le personnel est impliqué pour atteindre les objectifs qualité de l'organisme.

3. L'implication du personnel :

Afin d'atteindre ses objectifs qualité et de créer de la valeur, un personnel compétent, habilité et impliqué à tous les niveaux de l'organisme est essentiel.

4. L'approche processus :

Un processus est un « *ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté* ». Comprendre et gérer les processus et leurs interactions comme un système cohérent permet d'apporter une valeur ajoutée par l'obtention de résultats cohérents et prévisibles de manière plus efficace et efficiente.

5. L'amélioration :

Le succès d'un organisme repose sur une volonté constante d'amélioration. L'amélioration est essentielle pour qu'un organisme conserve ses niveaux de performance actuels, réagisse à toute variation du contexte interne et externe et crée de nouvelles opportunités.

6. La prise de décision fondée sur des preuves :

Cette approche factuelle de la prise de décision permet de réduire l'incertitude liée aux choix et ainsi de conduire à une plus grande objectivité et à une plus grande confiance dans la prise de décision.

7. Le management des relations avec les parties :

Les parties intéressées pertinentes ont une influence sur les performances d'un organisme. Pour obtenir des performances durables, les organismes gèrent leurs relations avec les parties intéressées, telles que les prestataires.

ISO 9001:2015 – Exigences ^[9]

La norme ISO 9001 est la seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification ; elle fournit un ensemble d'exigences normalisées pour un SMQ. Elle définit comment établir, documenter et maintenir un système de management de la qualité efficace.

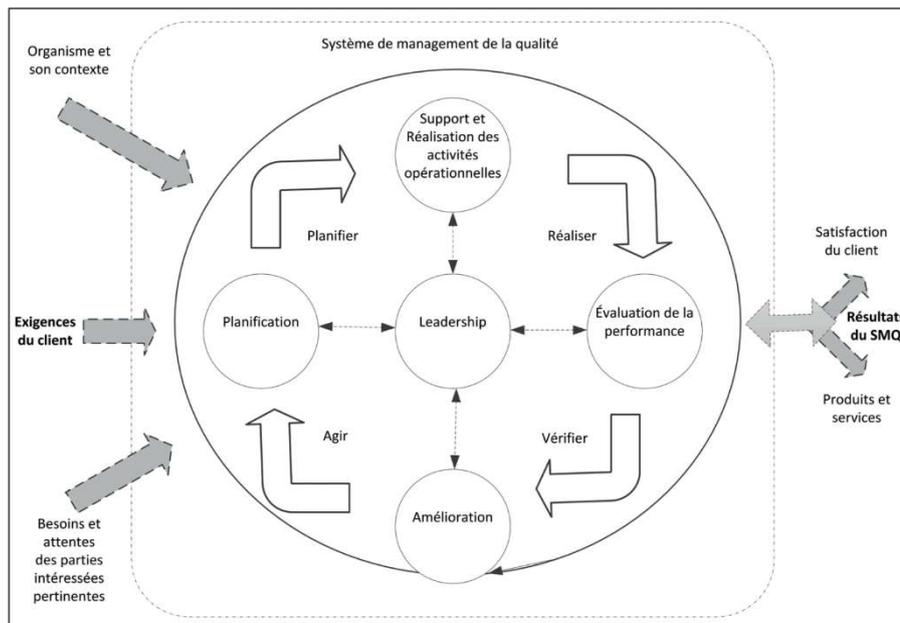


Figure 3 - Représentation de la structure de Norme dans le cycle PDCA

La norme se structure dans une approche processus qui intègre le cycle PDCA (Plan Do Check Act) que nous reverrons plus loin. Ainsi elle possède quatre grandes parties :

- Plan : Planification
- Do : Réalisation des activités opérationnelles
- Check : Évaluation des performances
- Act : Amélioration

Le cycle PDCA permet à un organisme de s'assurer que ses processus sont dotés de ressources adéquates et gérés de manière appropriée et que les opportunités d'amélioration sont déterminées et mises en œuvre.

ISO 9004:2009 - Approche de management par la qualité ^[10]

Cette norme montre comment augmenter l'efficacité et l'efficacite d'un système de management de la qualité.

Dans cette approche d'un SMQ, les besoins et attentes des clients, des parties intéressées et de l'organisme dans son contexte constituent la donnée d'entrée de l'entreprise. A partir de ces besoins, l'entreprise réalisera le produit à même de satisfaire ses parties intéressées et ses clients.

Autour de la réalisation du produit ou service s'articule une boucle vertueuse agissant par rétroaction : de l'évaluation de la performance du processus de réalisation et du contrôle du produit, proviennent des mesures et analyses à même de provoquer des améliorations et de l'innovation. A partir de ces améliorations, la Direction définira de nouveaux objectifs et devra gérer les ressources allouées au processus de réalisation revu. Ainsi le processus de réalisation s'améliorera de manière continue.

1.3. L'AMELIORATION CONTINUE

1.3.1. Définition

Selon la norme ISO 9000:2015, l'amélioration continue est une « *Activité récurrente pour améliorer les performances* ». Il est précisé dans une note à cette définition que : « *Le processus de définition des objectifs et de recherche d'opportunités d'amélioration est un processus permanent utilisant les constatations d'audit et les conclusions d'audit, l'analyse des données, les revues de direction ou d'autres moyens, et qui mène généralement à des actions correctives ou préventives* »^[8].

D'après l'ASQ (American Society for Quality)^[11] l'amélioration continue se définit comme étant un changement progressif et perpétuel qui se concentre sur l'efficacité ou l'efficience d'une organisation pour atteindre ses objectifs. Ce changement ne se limitant pas à la qualité : amélioration de la stratégie d'affaires, des résultats, des relations avec les employés et les fournisseurs... Dit simplement, cela signifie « devenir meilleur tout le temps ».

La définition de Bhuiyan et Bagehel (2005)^[12], traduite de l'anglais, est la suivante :

« L'amélioration continue est une culture d'amélioration durable visant l'élimination des déchets dans tous les systèmes et les processus d'une organisation. Elle implique quiconque travaillant ensemble pour apporter des améliorations sans nécessairement faire d'énormes investissements. »

Cette définition mentionne que l'amélioration continue ne correspond pas nécessairement à des projets d'envergure ou de ruptures ni à des outils en particulier, mais plutôt à une amélioration des performances organisationnelles. Bhuiyan et Bagehel insistent également sur la nature continue de l'amélioration tout comme Boer et al. (2000) qui décrivent l'Amélioration Continue comme « Le processus planifié, organisé et systématique de changement continu, incrémental et à l'échelle de l'entreprise, des pratiques existantes dans le but d'améliorer les performances de l'entreprise »^[13].

1.3.2. Contexte normatif

Si une organisation veut être compétitive vis-à-vis de sa concurrence, alors elle devra s'améliorer en permanence. La norme ISO 9001 pose les jalons de l'amélioration continue à la

partie « 10. Amélioration ». L'orientation principale de l'amélioration continue sera la satisfaction du client : « *L'organisme doit déterminer et sélectionner les opportunités d'amélioration et entreprendre toutes les actions nécessaires pour satisfaire aux exigences du client et accroître la satisfaction du client* »^[9].

L'amélioration continue telle que décrite au point 10 de la norme ISO 9001:2015 repose sur trois axes identiques à ceux de la qualité (partie 1.1.2) :

- Le client : accroître la satisfaction par l'amélioration des produits et services tout en prenant en compte les besoins et attentes futurs.
- L'entreprise : amélioration de la performance et de l'efficacité du système de management de la qualité.
- Le produit ou service : gestion des non-conformités par leur correction et prévention (s'applique également à l'entreprise et ses processus).

Concernant plus spécifiquement le milieu pharmaceutique, la ligne directrice Q10 de l'ICH vise à accroître les exigences actuelles des BPF, avec des éléments modernes des systèmes qualité. En effet l'ICH Q10 est fortement inspiré de la norme ISO 9001, mais s'applique spécifiquement à l'industrie pharmaceutique, et de ce fait certains points sont abordés plus précisément (transfert de technologie, sous-traitance). Le SMQ décrit dans l'ICH Q10 permet la fabrication d'un médicament de qualité et une amélioration continue au cours du cycle de vie du produit.

L'ICH Q10 est l'exemple d'un Système de Qualité Pharmaceutique, conçu pour l'ensemble du cycle de vie du produit. Son utilisation devrait favoriser l'innovation, l'amélioration continue, et renforcer la liaison entre le développement pharmaceutique et les activités de production.

1.3.3. Concept de l'amélioration continue

L'amélioration continue est un des principes du management de la qualité tel que décrit dans la norme ISO 9001:2015. Le principe de base de l'amélioration continue, popularisé dans les années 1950 par William E. Deming, repose le principe du PDCA pour Plan, Do, Check, Act (Planifier, Développer, Contrôler, Ajuster). Il est aujourd'hui plus communément appelé « la roue de Deming ». Pour entériner l'amélioration dans un cercle vertueux, elle s'appuie sur la planification d'un projet puis sur la réaction suite à un feedback émanant de la réalisation du projet tels que des indicateurs de performance.

Ainsi selon le cycle PDCA l'amélioration comporte 4 étapes permettant d'améliorer sans cesse la qualité d'un produit ou d'un service ^[9] :

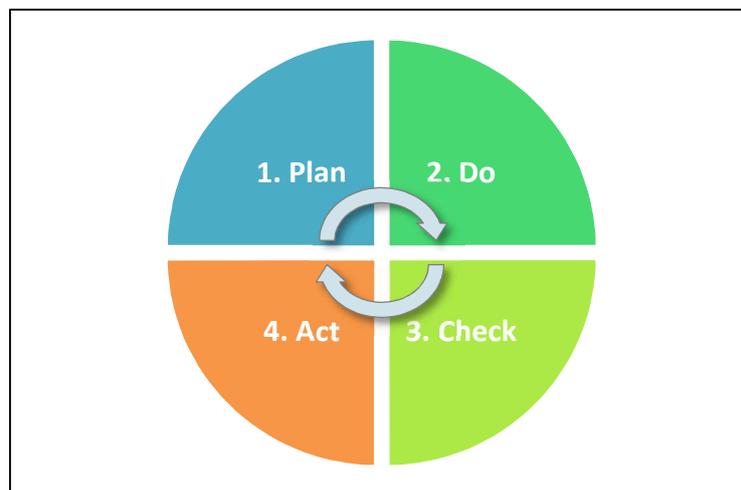


Figure 4 - Cycle PDCA

1. **Plan** : établir les objectifs du système, ses processus ainsi que les ressources nécessaires pour fournir des résultats correspondant aux exigences des clients et aux politiques de l'organisme, et identifier et traiter les risques et opportunités.
2. **Do** : mettre en œuvre ce qui a été planifié.
3. **Check** : surveiller et (le cas échéant) mesurer les processus et les produits et services obtenus par rapport aux politiques, objectifs, exigences et activités planifiés, et rendre compte des résultats.
4. **Act** : Si les résultats de l'étape Check sont concluants, il s'agira de généraliser les pratiques mises en œuvre. Au contraire, si les résultats ne sont pas concluants, il faudra entreprendre des actions correctives ou préventives pour améliorer les performances.^[14]

Le PDCA pose les bases de ce qu'est l'amélioration continue. Mais celle-ci faisant partie d'une culture d'entreprise, elle a été déclinée par certaines entreprises en méthodes organisationnelles orientées vers l'amélioration continue. Les plus connues sont le Lean Management provenant des usines Toyota, la méthode Six Sigma issue de l'entreprise Motorola, ainsi que la rencontre entre les deux méthodes : le Lean Six Sigma ^[15].

- Le Lean Management ^[16]

Le Lean Management provenant du TPS (Toyota Production System ou Toyotisme) est une approche managériale qui s'appuie sur l'amélioration continue. Il s'agit d'une approche à long terme qui cherche systématiquement à réaliser de petits changements progressifs dans les processus afin d'améliorer l'efficacité et la qualité. Le Lean Management cherche à éliminer toute perte de temps, d'effort ou d'argent en identifiant chaque étape d'un processus, puis en les optimisant voire en éliminant les étapes n'apportant pas de valeur ajoutée.

- La méthode Six Sigma

La méthode Six Sigma est née en 1986 au sein de l'entreprise Motorola ^[17]. Le terme Six Sigma fait référence à l'écart-type à la moyenne μ en analyse statistique. Six sigmas sont l'équivalent de six écarts-types de part et d'autre de la moyenne et englobent 99.9997 % de l'étendue, soit un taux de défauts de 3,4 par million d'opportunités. Cette méthode est utilisée afin d'améliorer la qualité des éléments de sortie d'un processus de production. Elle y parvient en identifiant et éliminant les causes de défauts et en réduisant la variabilité des processus de réalisation. Chaque projet Six Sigma réalisé au sein d'une organisation suit une séquence définie d'étapes et a des objectifs de valeur spécifiques ^[18] : la démarche DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve, Control) lorsqu'il s'agit d'améliorer un processus existant, ou la démarche DMADV (Define, Measure, Analyze, Design, Verify) lorsqu'il s'agit de créer un nouveau processus.

Le projet décrit dans la partie de 3 de cette thèse s'appuie sur les principes de la méthode DMAIC.

2. LE PROCESSUS CAPA

2.1. PRESENTATION GENERALE DU PROCESSUS CAPA

2.1.1. Pourquoi les CAPA (Corrective Action and Preventive Action)

Un laboratoire pharmaceutique est responsable de la mise en œuvre et du maintien d'un SMQ permettant de fournir un produit sûr et efficace tout en respectant les exigences de ses clients et les exigences réglementaires. ^[1]

Une non-conformité (NC) est le non-respect d'une exigence ^[8], ces exigences pouvant concerner les produits, les process ou le SMQ. Une fois une non-conformité identifiée, il convient d'en prévenir l'occurrence via des actions préventives ou d'en empêcher la récurrence via des actions correctives.

C'est pourquoi il faut posséder un système de gestion des CAPA afin d'éliminer ou de maîtriser les non-conformités si l'on veut être à même de satisfaire aux exigences des clients et parties intéressées.

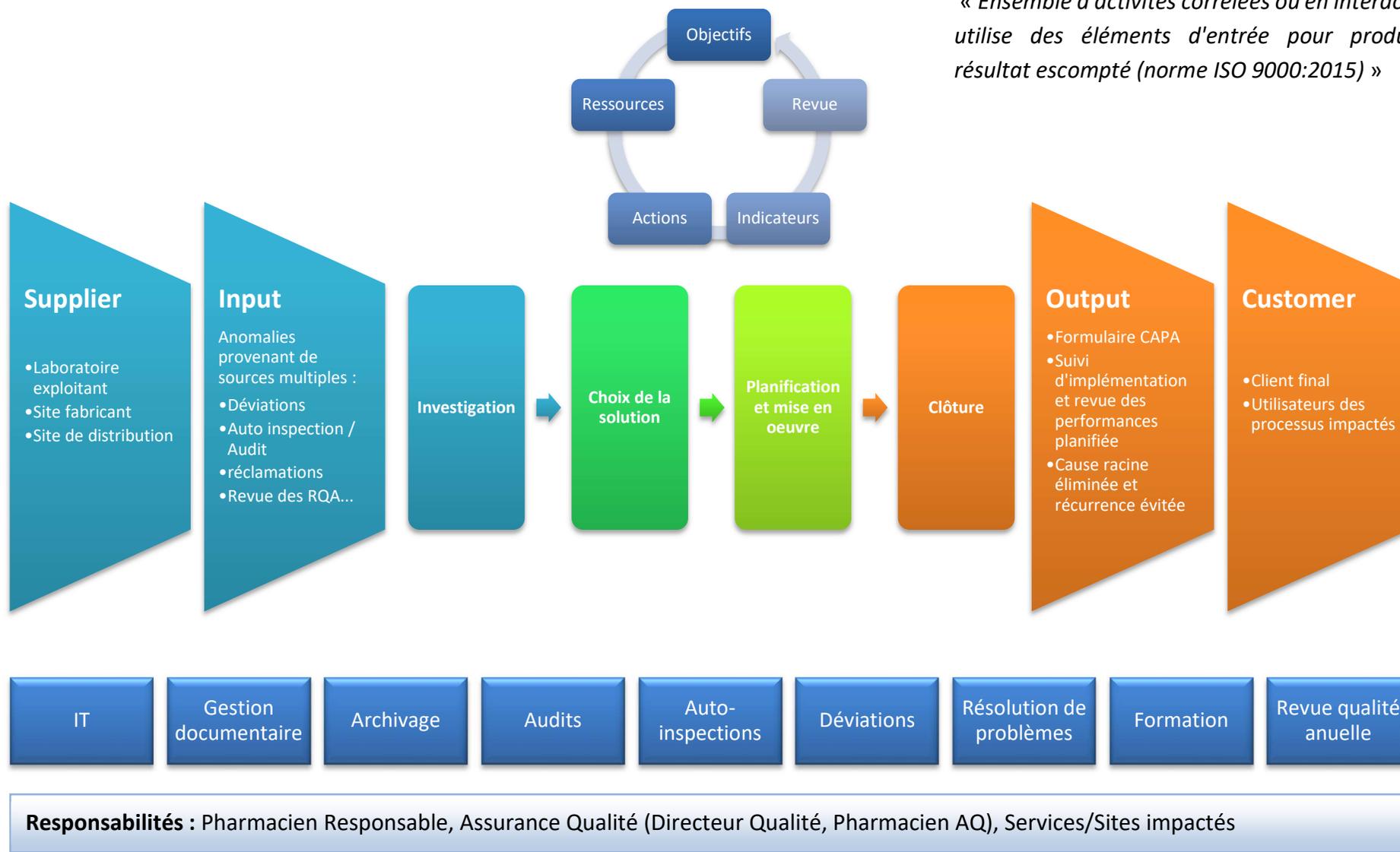
2.1.2. Présentation des CAPA

Les CAPA s'inscrivent dans un système de management de la qualité et plus particulièrement dans le processus de gestion des non-conformités d'une organisation. La gestion des non-conformités est un des moyens permettant l'amélioration continue des processus d'une organisation. ^[8]

L'objectif des CAPA est d'éliminer les causes de non-conformité ou à défaut de maîtriser les situations indésirables. Le principe élémentaire d'une CAPA est de se concentrer sur la ou les cause(s) racines ^[3] :

- d'une non-conformité afin d'en prévenir la **récurrence** via des actions **correctives**,
- d'un risque afin d'en prévenir l'**occurrence** via des actions **préventives**.

2.1.3. SIPOC général associé aux CAPA



SIPOC : Un SIPOC est une représentation graphique correspondant à l'approche processus telle que décrite dans l'ISO 9001 :

« Ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté (norme ISO 9000:2015) »

Figure 5 - SIPOC général associé aux CAPA

2.2. CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET NORMATIF

La norme ISO 9001 définit les exigences pour la mise en place d'un système de management de la qualité. Ainsi un organisme possédant un SMQ cherchera toujours à s'améliorer et une des voies de l'amélioration continue est la maîtrise et l'élimination de la non-conformité. Les exigences relatives à un système de traitement des non-conformités et de la mise en place d'actions correctives sont décrites dans la partie 10 de la norme traitant de l'amélioration.

Cependant la norme ISO 9001 n'étant pas opposable, ce sont bien les BPF qui rendent obligatoire, pour un établissement pharmaceutique, la mise en place d'un système de gestion des non-conformités.

2.2.1. ISO 9001:2015 ^[9]

La partie 10 de l'ISO 9001:2015 traitant de l'amélioration, stipule que « *L'organisme doit déterminer et sélectionner les opportunités d'amélioration et entreprendre toutes les actions nécessaires pour satisfaire aux exigences du client et accroître la satisfaction du client.* » et ainsi un système de management de la qualité doit posséder un système de gestion des non-conformités et des actions correctives. Le point 10.2 « Non-conformité et action corrective » exige de l'organisme de réagir à une non-conformité ou une réclamation en agissant pour :

- la maîtriser et la corriger,
- en prendre en charge les conséquences.

Néanmoins la nécessité de déclencher le processus de gestion de la non-conformité doit être évaluée par l'analyse de la non-conformité. Si le processus s'applique, des non-conformités similaires, existantes ou pouvant se produire, doivent être recherchées puis une analyse des causes de la non-conformité doit être réalisée.

Ensuite l'organisme doit mettre en œuvre les actions requises, en examiner l'efficacité et mettre à jour les risques et opportunités déterminés durant la planification.

Enfin, l'organisme doit conserver des informations documentées comme preuves :

- de la nature des non-conformités,
- de toute action menée ultérieurement,
- des résultats de toute action corrective.

2.2.2. Bonnes Pratiques de Fabrication ^[19]

La notion d'actions correctives et préventives fait partie intégrante des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et cette notion apparaît dans plusieurs chapitres de la Partie 1 - Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain et également dans l'ICH Q10 inclus dans la Partie 3 - Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication. D'autres mentions d'actions correctives ou préventives sont faites sporadiquement tout au long des BPF, par exemple dans la Ligne Directrice 1 - Fabrication des médicaments stériles en cas de dépassement des limites particulières ou microbiologiques, ou dans l'Annexe 11 - Systèmes informatisés pour la gestion des incidents.

Même si l'on parle de Bonnes Pratiques de Fabrication, un établissement exploitant est soumis aux exigences réglementaires associées aux établissements pharmaceutiques. En effet, le site exploitant est responsable du produit une fois qu'il est mis en distribution. C'est-à-dire que les BPF s'appliquent au même titre que pour un site de fabrication, même si toutes les parties n'y sont pas applicables directement.

2.2.2.1. Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique

Le chapitre 1 est un chapitre chapeau traitant des exigences d'un système de management de la qualité pharmaceutique et il y est écrit qu' « *Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicaments doit garantir que :*

- IX. *Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur.*

- XIV. *Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes. [...]. Des actions correctives et / ou actions préventives (CAPA) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations. L'efficacité de ces actions doit être surveillée et évaluée, conformément aux principes de gestion du risque qualité.*

XVII. *Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique. »*

De plus, au point 1.8 de la partie Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments du chapitre 1, il est écrit que « *Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :*

VII. *Toutes les **déviations significatives** sont enregistrées de façon détaillées et **examinées** dans le but d'en **déterminer la cause** et de mettre en œuvre des **actions correctives et préventives appropriées.** »*

La notion de CAPA est également présente dans la partie Revue Qualité des Produits. Les CAPA font l'objet d'un des points de la revue qualité produit. La revue comprend notamment :

IV. *« Une revue de toutes les **déviations significatives** et des **non-conformités**, des **investigations** correspondantes et l'**efficacité des actions correctives et préventives** prises en conséquence. »*

Mais également, le rôle de l'exploitant est mis en avant dans le point 1.11 en ce qui concerne la revue qualité produit. Celui-ci doit être force de proposition quant à d'éventuelles actions correctives ou préventives : « *Le fabricant, l'exploitant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont différents, doivent examiner les résultats de cette revue et **évaluer la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives et/ou préventives** ou d'effectuer toute revalidation, dans le cadre du système qualité pharmaceutique. Des procédures doivent décrire **la gestion et le suivi de ces actions** et l'**efficacité de la mise en application de cette procédure doit être vérifiée lors des auto-inspections.** [...] »*

Ce qui signifie que :

- Le système de management de la qualité pharmaceutique doit investiguer les déviations par une analyse des causes principales.
- Des actions correctives ou préventives appropriées sont mises en place.

- L'efficacité des CAPA est revue conformément à la gestion du risque qualité.
- L'efficacité du processus de gestion des CAPA est revue par divers processus du système qualité pharmaceutique tels que : auto-inspection et audit qualité.
- L'exploitant doit revoir la revue qualité produit et notamment, il doit suivre les CAPA des sites fabricants et leur efficacité.

2.2.2.2. Chapitre 4 : Documentation

Dans la partie Enregistrement/Rapport du chapitre 4, les BPF insistent sur la nécessité d'enregistrer les preuves associées aux anomalies, aux investigations associées aux lots :

*« Enregistrements : apportent la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions par exemple les opérations, **les anomalies et investigations**, et permettent de retracer l'historique de chacun des lots fabriqués y compris du point de vue de leur distribution. Ces documents incluent l'ensemble des données brutes qui sont utilisées pour créer d'autres enregistrements. [...]. »*

Afin de garantir une traçabilité optimale, tous les éléments amont de la CAPA (anomalies/investigations) doivent être enregistrés car, comme il a été dit précédemment, les anomalies et les investigations sont intimement liées au concept d'action corrective et préventive. En effet l'investigation mise en œuvre suite à une anomalie, qu'il est nécessaire de corriger, est la base même du choix de l'action à mettre en œuvre afin de prévenir l'occurrence (Action préventive) et / ou la récurrence (Action corrective) de l'anomalie.

2.2.2.3. Chapitre 5 : Production

Il est fait mention des actions correctives et préventives dans la partie Matières premières et plus particulièrement des CAPA associées aux audits conduits chez les « *fabricants et les distributeurs de substances actives, afin de confirmer leur conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de distribution. [..]* » et il est spécifié que « *le rapport doit refléter tous les faits et observations de l'audit et identifier précisément toute non-conformité. Toute(s) action(s) doit(vent) être mise(s) en œuvre. »*

2.2.2.4. Chapitre 8 : réclamations et rappels de médicaments

L'ISO 9001:2015 associe les CAPA aux réclamations ; cependant, dans les BPF, c'est la première fois qu'il est fait un lien entre les réclamations et le système de gestion des CAPA. Ainsi si le chapitre 1 traite plus particulièrement des déviations, le chapitre 8 associe formellement réclamation et CAPA. Effectivement, une réclamation peut être à l'origine d'un défaut qualité, c'est-à-dire d'une non-conformité, qu'il faudra maîtriser voire éliminer.

La partie Principe du chapitre 8 énonce : « *Afin de protéger la santé publique, **un système et des procédures adaptées** doivent être en place pour enregistrer, évaluer, investiguer et examiner les réclamations concernant un médicament supposé défectueux. Les principes de Gestion du Risque Qualité doivent être appliqués lors de **l'investigation et de l'évaluation des défauts qualité** ainsi que lors du processus de prise de décision de rappels de médicaments, **de mise en œuvre d'actions correctives et préventives** et autres mesures de réduction des risques. Des dispositions en lien avec ces principes sont énoncées au **Chapitre 1.** »*

Le chapitre 8 traite du système de gestion des réclamations et celui-ci possède certaines exigences relatives aux CAPA. La partie : Procédures de traitement et d'investigation des réclamations incluant de potentiels défauts qualité doit garantir, selon le point 8.9, que « *Lorsqu'une enquête pour défaut de qualité est ouverte, des procédures doivent être en place pour couvrir au minimum les points suivants :*

- IX. *La nécessité d'identifier et de mettre en œuvre **des actions correctives et des actions préventives (CAPA)** appropriées pour le problème donné et **d'évaluer l'efficacité de ces actions.** »*

L'identification et la mise en œuvre des actions correctives et préventives provient d'une Analyse des causes telle que mentionnée dans la partie Analyses des causes principales et actions correctives et préventives.

Ainsi selon le point 8.16 « *Une analyse de niveau approprié de la **cause principale** doit être réalisée pour **l'investigation des défauts qualité**. Dans les cas où la(les) vraie(s) cause(s) principale(s) du défaut qualité ne peut (peuvent) être déterminée(s), il convient d'identifier la(les) cause(s) la(les) plus probable(s) et d'y remédier.* »

Et, selon le point 8.18, une fois la cause principale ou la cause la plus probable identifiée, « des **CAPA** adaptées doivent être **identifiées et mises en œuvre** [...] » et « L'efficacité de ces mesures doit être **suivie et évaluée**. ».

En plus du suivi de l'efficacité des CAPA, « Les **enregistrements des défauts qualité** doivent être **revus** », tel que mentionné dans le point 8.19, et des analyses de tendances doivent être « réalisées régulièrement pour permettre l'identification de tout problème particulier ou récurrent [...] » qui pourrait nécessiter des CAPA.

2.2.2.5. Chapitre 9 : auto-inspection

Les auto-inspections constituent une autre source de CAPA faisant partie du système d'assurance de la qualité et elles doivent « être réalisées de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les **mesures correctives** nécessaires. » Concernant ces auto-inspections, les BPF mentionnent également au point 9.3 que « Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant les auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de **mesures correctives**. Des comptes rendus concernant les **mesures prises ultérieurement** doivent également être élaborés. »

2.2.2.6. Partie 3 - ICH Q10 [3]

L'ICH Q10 présent dans la partie 3 des BPF, décrit les exigences relatives à un Système Qualité Pharmaceutique applicable tout au long du cycle de vie d'un produit. Il est destiné à être utilisé conjointement avec les exigences BPF

Celui-ci par l'intermédiaire du paragraphe 3.2.2. Système d'actions correctives et préventives (CAPA) précise le champ des actions correctives et préventives.

L'entreprise pharmaceutique doit bénéficier d'un système d'actions préventives et correctives, issues :

- des investigations sur les réclamations,
- des refus,
- des non-conformités,
- des rappels,

- des déviations,
- des écarts d'audit et d'inspection,
- des tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit.

Une approche structurée du processus d'investigation doit être adoptée et avoir pour objectif de déterminer l'origine des causes. La méthodologie CAPA doit permettre l'amélioration du produit et du procédé et améliorer leur compréhension.

3. L'AMÉLIORATION DE LA GESTION DES CAPA [20]

3.1. LA GESTION DES CAPA

Cette partie s'appuie sur une expérience pratique dans un laboratoire donné, la filiale France d'un groupe international, qui a conduit à la révision du processus CAPA. Dans un premier temps, nous verrons comment la documentation s'approprie la notion de gestion des CAPA, puis ensuite quels sont les interfaces du processus de gestion des CAPA, et enfin une brève présentation de la gestion des CAPA avant sa révision sera exposée.

3.1.1. Documentation associée

La gestion des CAPA s'inscrit dans la mise en œuvre du système de management de la qualité du laboratoire, c'est-à-dire que le processus interne adapté à l'entité locale France devra respecter la politique et les exigences du groupe.

Le groupe émet tout d'abord une politique concernant la gestion des CAPA. Celle-ci reprend les exigences globales relatives à la gestion des CAPA. Le groupe décline ensuite cette politique en un Global Quality Management Process (GQMP) qui décrit les exigences opérationnelles et les livrables attendus par la maison mère.

Il reste à la filiale à adapter ce GQMP en conformité avec la politique, en une procédure locale (LSOP). Cette LSOP décrit le processus de gestion des CAPA adapté aux spécificités de la filiale.

3.1.2. Processus interfacés avec le processus CAPA

La gestion des CAPA est un processus faisant partie du système de gestion des non-conformités. Ainsi il est interfacé avec de nombreux autres processus intervenant pour la détection et la formalisation des non-conformités.

Ces interfaces constituent l'Input du processus CAPA, qui ne saurait exister en tant que processus indépendant. Ces Input peuvent être : les déviations, les auto-inspections ou encore les audits qui sont alors à l'origine du déclenchement du processus de gestion des CAPA.

La liste des points ci-après reprend les processus interfacés recensés mais seuls les principaux seront détaillés.

3.1.2.1. Déviations

Une déviation est un événement imprévu, limité dans le temps, qui a été évalué comme ayant un impact potentiel sur un processus ou produit en termes de qualité, de sécurité des patients ou de conformité réglementaire.

3.1.2.2. Auto-inspections

Les auto-inspections permettent aux collaborateurs au sein de leur département de s'assurer que les activités sont réalisées conformément aux procédures/pratiques définies et à la réglementation en vigueur, ainsi que d'identifier les opportunités d'amélioration continue qui existent dans leur propre Direction/Département/Service ou domaine de responsabilité. L'auto-inspection permet d'identifier des écarts et de les corriger, soit à l'aide d'actions immédiates, soit à l'aide de CAPA.

3.1.2.3. Audits

Audit interne : audit conduit par l'organisation locale où l'auditeur est indépendant de l'activité ou du département audité en vue d'évaluer l'efficacité et l'application du système d'assurance qualité et le respect des référentiels en vigueur.

Audit externe : audit conduit à l'extérieur du laboratoire chez un fournisseur, un sous-traitant, dans un centre d'investigation clinique, etc., en vue d'évaluer l'efficacité et l'application du système d'assurance qualité et le respect des référentiels en vigueur.

De la même manière que pour les auto-inspections, un audit permet d'identifier des écarts qui pourront être corrigés à l'aide de CAPA.

3.1.2.4. Réclamations

Réclamation Technique : Le terme de réclamation technique désigne toute réclamation relative à la qualité du produit (anomalie de fonctionnement, galénique, cosmétique, etc.). Il exclut tout problème grave de tolérance, de pharmacovigilance et de matériovigilance. Cependant, une réclamation technique peut dans certains cas être liée ou associée à la survenue d'un cas de pharmacovigilance avec le produit ou de matériovigilance grave.

Réclamation Logistique : toute anomalie logistique pouvant avoir un impact sur le patient, sur la qualité des produits ou sur les données liées à l'activité. Cette anomalie est enregistrée en tant que réclamation logistique par l'Assurance Qualité de la filiale France.

Ces anomalies peuvent être détectées par les différents intervenants de la chaîne logistique, à tout moment de la chaîne entre le site de fabrication et le client final pour les produits de santé exploités par la filiale France du laboratoire.

Une réclamation logistique est parfois à l'origine de CAPA sur le site de distribution ou auprès du transporteur. Ces CAPA sont suivies par la filiale France du laboratoire.

3.1.2.5. Autres

- Gestion de l'inspection réglementaire
- Revue Qualité Annuelle (RQA)
- Analyses de risques
- Gestion des incidents produits et des rappels de lots
- Et d'une manière générale, tout processus ou action nécessaire pour prévenir ou corriger des situations pouvant présenter un risque sur la qualité, la sécurité ou la réglementation du produit ou un risque sur l'efficacité d'un processus mis en place (d'une alerte qualité, d'une analyse KPI, de l'état des lieux, de la revue qualité annuelle...)

3.1.3. Présentation du processus CAPA avant sa révision

Des CAPA provenant d'un processus interfacé peuvent être nécessaires. Il faut alors se référer au processus de gestion des CAPA. Dans cette partie, il sera question de présenter le processus de gestion des CAPA de la Direction des Affaires Pharmaceutiques (DAP) d'un site exploitant avant sa révision. Ce processus de gestion des CAPA est intégré à la procédure nommée : « Amélioration continue : CAPA, indicateurs et revue annuelle ».

Le déroulement du processus CAPA s'effectuait auparavant en 5 étapes :

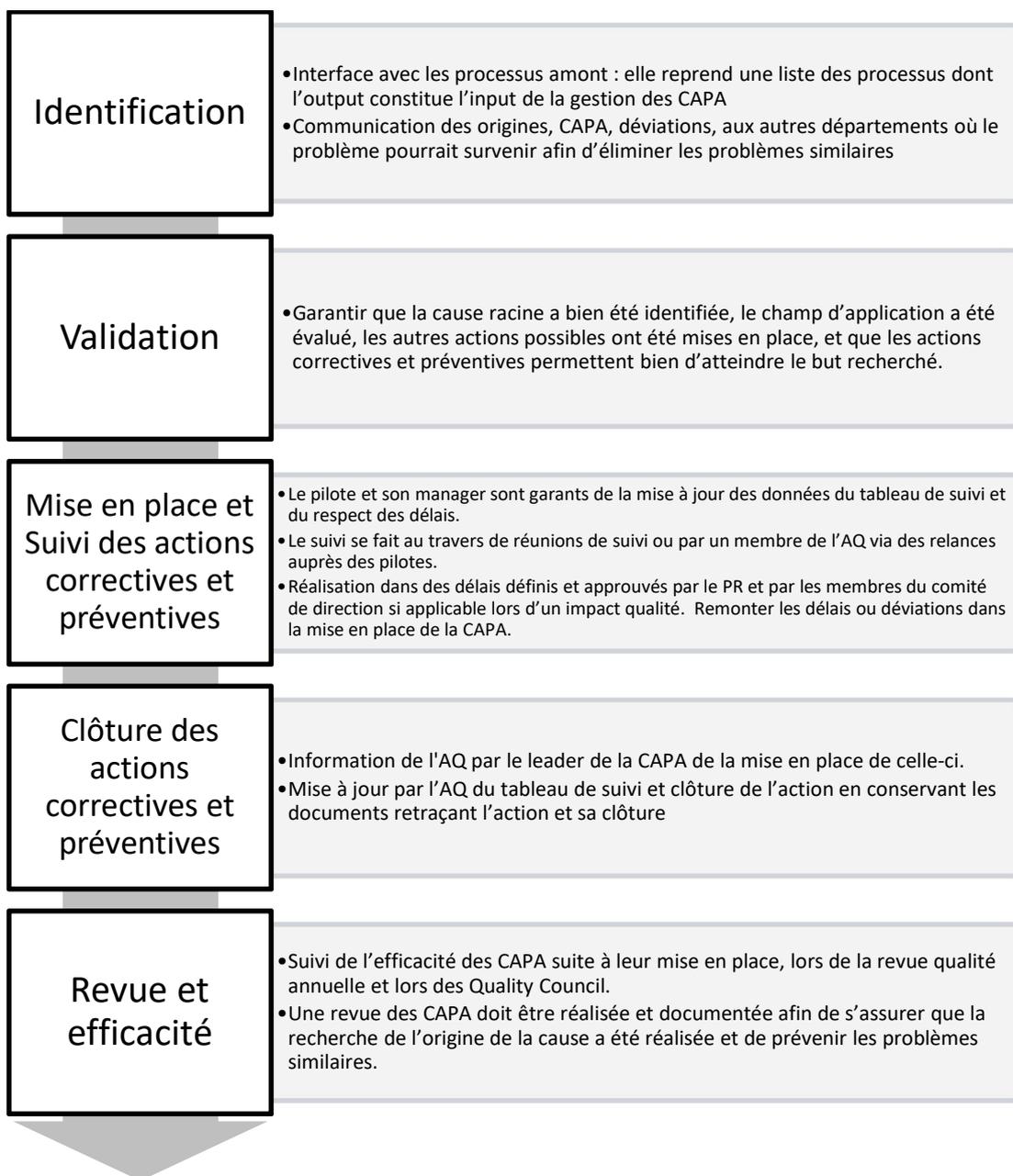


Figure 6 - Ancien processus de gestion des CAPA

3.2. L'EXPRESSION DU BESOIN D'AMELIORATION

Bien qu'un processus de gestion des CAPA ait été en place, celui-ci présentait des limites qui ont été mises en évidence par divers processus (auto-inspection et Risk Management) et indicateurs. Ces signaux sont à l'origine du besoin formel de refonte du système de gestion des CAPA.

3.2.1. Signaux

3.2.1.1. Auto-inspection

Malgré une SOP en conformité avec le SMQ du laboratoire, une auto-inspection du processus de gestion des CAPA réalisée en juin 2015 conclut à une inhomogénéité de suivi des CAPA.

Quatre écarts avaient été notifiés. Un écart est relatif à un manque dans la procédure concernant l'archivage, les trois autres concernent la revue de l'archivage papier des CAPA versus l'archivage informatique des CAPA. La conclusion générale de l'auto-inspection était la suivante : *manque d'homogénéité dans le suivi des CAPA entre les différents membres de l'Assurance Qualité.*

3.2.1.2. Risk Management

En 2015, des risques associés au management des CAPA étaient déjà mis en évidence : un manque d'outils appropriés et le système existant ne permettraient pas de vérifier l'efficacité d'une CAPA.

3.2.1.3. Indicateur groupe

Une revue mensuelle des indicateurs est envoyée au groupe. Concernant le processus de gestion des CAPA, celle-ci a mis en évidence une dérive concernant le processus CAPA. L'objectif du groupe concernant les CAPA est d'avoir 0 CAPA en retard au 31 décembre de l'année. Cet objectif n'était pas respecté comme nous le verrons dans la partie 3.3. consacrée à l'état des lieux.

3.2.2. Le besoin formel

A ce stade, un besoin d'amélioration du processus de gestion des CAPA a été mis en évidence.

Un audit planifié par le groupe pour le mois d'octobre 2016 inclut dans son champs d'investigation les actions à mettre en œuvre concernant le processus CAPA suite au non-respect de l'indicateur groupe. Ainsi, un des objectifs du plan Qualité de 2016 est d'identifier les actions à mettre en œuvre afin de répondre à l'objectif de conformité de l'indicateur groupe concernant les CAPA : 0 retard au 31 décembre.

3.3. DEPLOIEMENT DE L'AMELIORATION PAR LA METHODE DMAIC

La démarche DMAIC est une des démarches issues de la méthode Six Sigma. Elle a pour but d'améliorer les processus existants. Elle se déroule en 5 étapes ^[21] :

- Define : Définir les systèmes, les besoins des clients et les objectifs à atteindre. Elle permet de définir le périmètre du projet, les attendus, les ressources et délais nécessaires.
- Measure : on « mesure » la situation actuelle. Des mesures et données objectives et pragmatiques sur le processus à améliorer sont rassemblées.
- Analyze : les causes racines des problèmes sont recherchées et identifiées. Différentes techniques sont alors appliquées.
- Improve : en s'appuyant sur les analyses précédentes, il s'agira de mettre en œuvre les actions afin d'éradiquer les causes racines.
- Control : les éléments de pérennisation, comme la formation et les outils de suivi sont déployés afin de s'assurer qu'une fois en place, il se maintiendra à son niveau actuel.

Bien que le projet présenté ne soit pas à proprement parler un projet Six Sigma en terme d'organisation dans l'entreprise, la démarche d'amélioration du processus de gestion de CAPA s'appuie sur la méthodologie de la démarche DMAIC.

3.3.1. DEFINE / MEASURE : Etat des lieux

Suite à l'intégration au plan qualité 2016 d'actions à mener concernant les CAPA, un état des lieux du processus de gestion des CAPA a été réalisé afin de comprendre comment le système fonctionnait et organisait ses interfaces, et d'en apprécier l'impact sur la charge de travail du service.

L'état des lieux qui va suivre est basé sur une extraction du Tableau de suivi des CAPA datée du 28 janvier 2016 des données de 2013 à 2015.

Avant de rentrer dans les détails, il convient de préciser plusieurs notions :

- Distinction des rôles de CAPA Owner et de CAPA Pilote :
 - o Le CAPA **Owner** est responsable de la **mise en œuvre** de la CAPA
 - o Le CAPA **Pilote** est responsable du **suivi** de la mise en œuvre de la CAPA
- Il s'agit uniquement d'une extraction des CAPA suivies dans le tableau de la DAP et, en conséquence :
 - o La DAP est Pilote pour toutes les CAPA du tableau
 - o Seules les CAPA captées ou initiées par la DAP sont traitées dans cet état des lieux. C'est-à-dire que pour les CAPA provenant des sites fabricants et prestataires externes, les sources sont uniquement celles pour lesquelles il existe une interface :
 - Les CAPA provenant d'audit externe réalisés par la DAP (uniquement pour les prestataires externes car les audits des sites de fabrications sont réalisés par le groupe).
 - Les CAPA provenant d'activités liées à la distribution (réclamations distribution).
 - Les CAPA provenant d'activités liées aux réclamations produits (réclamations techniques).

3.3.1.1. Etat des lieux de 2013 à 2015

De 2013 à 2015, 556 CAPA réparties entre 10 départements/services/sites ont été suivies dans le tableau de la DAP. Parmi ces 556 CAPA, seules 108 concernent la DAP AQ en terme de mise en œuvre des solutions identifiées. C'est-à-dire qu'entre 2013 et 2015 la DAP est Pilote de 556 CAPA dont 245 CAPA des prestataires externes et 138 CAPA des sites fabricants.

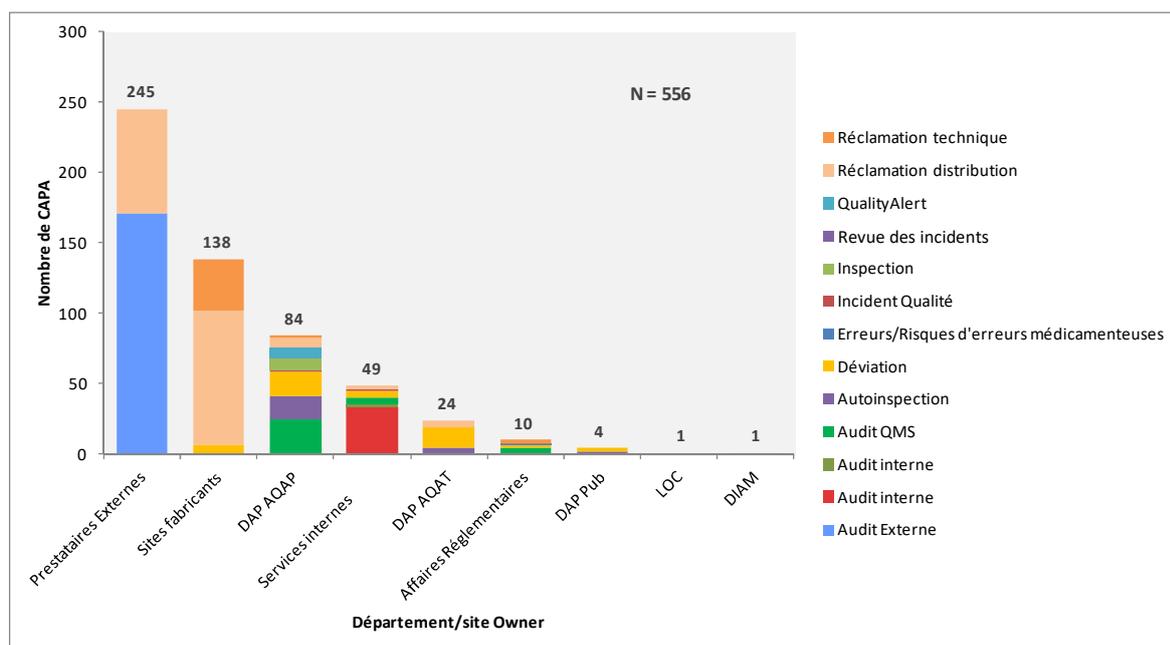


Figure 7 - Répartition au 28/01/2016 des CAPA de 2013 à 2015 par source et selon le département/site Owner

13 sources de CAPA ont été identifiées pour 10 départements/services/sites. On entend par sources le processus interfacé (voir 3.1.2) à l'origine de la CAPA. Les départements/services/sites sont les responsables de la mise en œuvre de la CAPA (CAPA Owner).

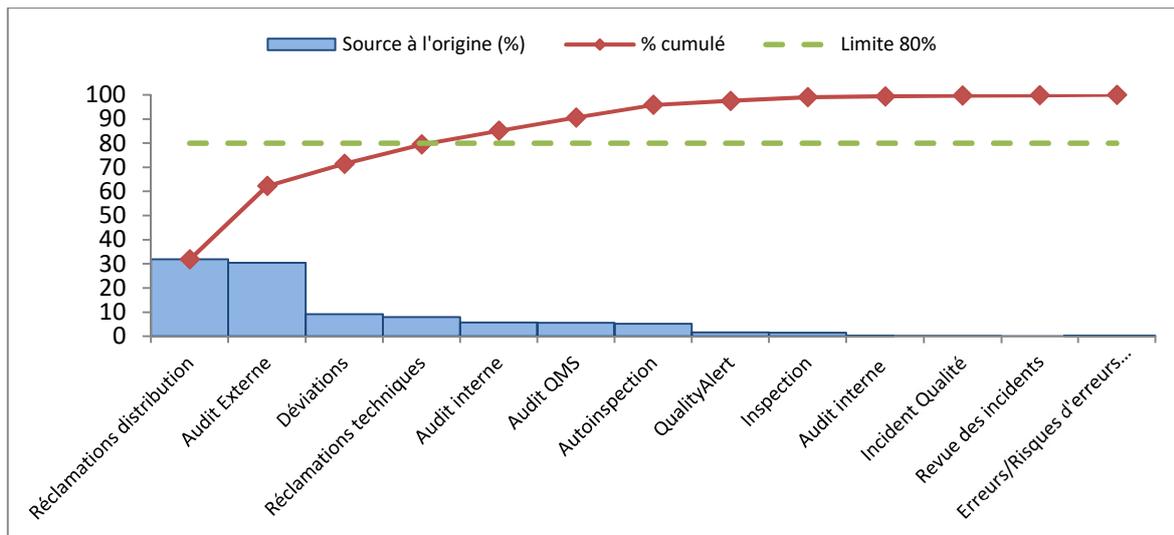


Figure 8 - Diagramme de Pareto : sources à l'origine des CAPA

La figure ci-dessus permet d'évaluer l'importance d'une interface en fonction du nombre de CAPA qu'elle génère dans le tableau de suivi : plus de 80 % des CAPA sont dues aux réclamations distribution, audits externes, déviations, réclamations techniques et audits internes.

Les sources principales de CAPA sont, d'une manière générale, les réclamations [distribution (170) et techniques (41)] et les audits externes (174), internes (36) et groupe (33) soit 454 CAPA dues aux audits et réclamations.

- Pour la DAP, les CAPA proviennent majoritairement d'audits groupe, d'auto-inspections, d'inspections et de déviations.
- Pour les prestataires externes et sites fabricants, les CAPA proviennent : de réclamations distribution, d'audits externes et de réclamations techniques

Ainsi les sources de CAPA les plus importantes ne sont pas les sources de CAPA de la DAP AQ. En effet les sources principales de CAPA de la DAP AQ sont les audits groupe (24), les déviations (32) et les auto-inspections (20).

Cette première partie de l'état des lieux a permis de se rendre compte de la multiplicité des interfaces (interfaces « système » entre les processus interfacés et les CAPA et les interfaces entre la DAP et les départements/services/sites) liées au processus CAPA, et du nombre conséquent de CAPA.

La figure suivante rend compte du statut (ouvert, retard, fermé) des CAPA en fonction des départements concernés.

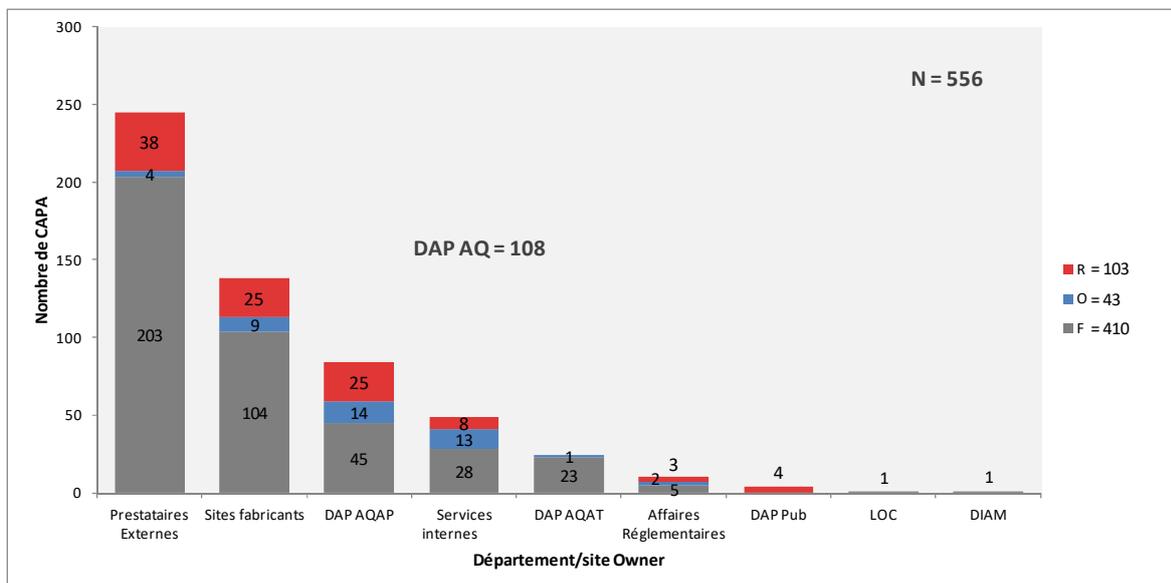


Figure 9 - Statut des CAPA de 2013 à 2015 au 28/01/2016 selon les départements/sites Owner

Plus de 80 % des CAPA sont dues aux prestataires externes, sites de fabrication, et à la DAP AQ. Il y a beaucoup plus de CAPA concernant les prestataires externes et les sites fabricants que de CAPA concernant la DAP AQ (383 vs 108). Or ces CAPA sont uniquement suivies par la DAP et la DAP n'a que très peu, voire aucun impact opérationnel sur celles-ci.

Ensuite il est à noter que 63 retards sur les 103 incombent aux prestataires externes et sites fabricants et 25 retards sur les 103 incombent à la DAP. Globalement, environ 60 % des CAPA en retard sont des CAPA pour lesquelles la DAP AQ n'a que très peu de pouvoir d'action et un quart des CAPA en retard sont des CAPA de la DAP AQ.

3.3.1.2. Etat des lieux de 2015

177 CAPA en été ouvertes en 2015. Parmi celles-ci la DAP AQ est Owner de 78 CAPA dont 23 sont en retard au 28/01/2016. Ces 23 retards représentent environ la moitié des retards des CAPA de 2015. L'autre moitié comprend majoritairement les CAPA des sites fabricants et prestataires externes. Concernant les 25 CAPA en retards de la DAP AQ dans le tableau de suivi, 23 concernent des CAPA de 2015, indiquant un suivi régulier des CAPA dont la DAP est Owner, mais également que 2 CAPA en retard datent d'avant 2015.

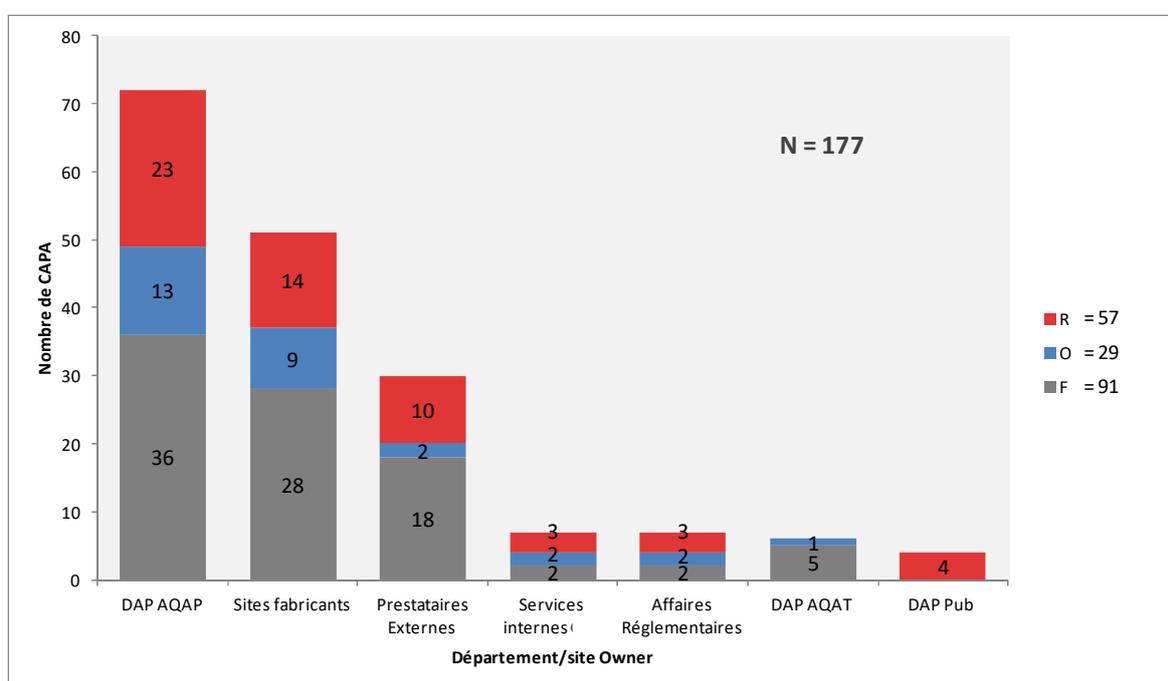


Figure 10 - Statut des CAPA de 2015 au 28/01/2016 selon les départements/sites owner

En comparant les périodes de 2013 à 2015, puis uniquement l'année 2015, on constate qu'il y a 103 retards pour les CAPA de 2013 à 2015 dont 57 sur l'année 2015 : environ la moitié des retards sont des CAPA datant d'avant 2015.

On constate également que la DAP AQ a plus de CAPA que les prestataires ou les sites fabricants, ce qui représente une inversion de la tendance si l'on se concentre sur la période d'avant 2015.

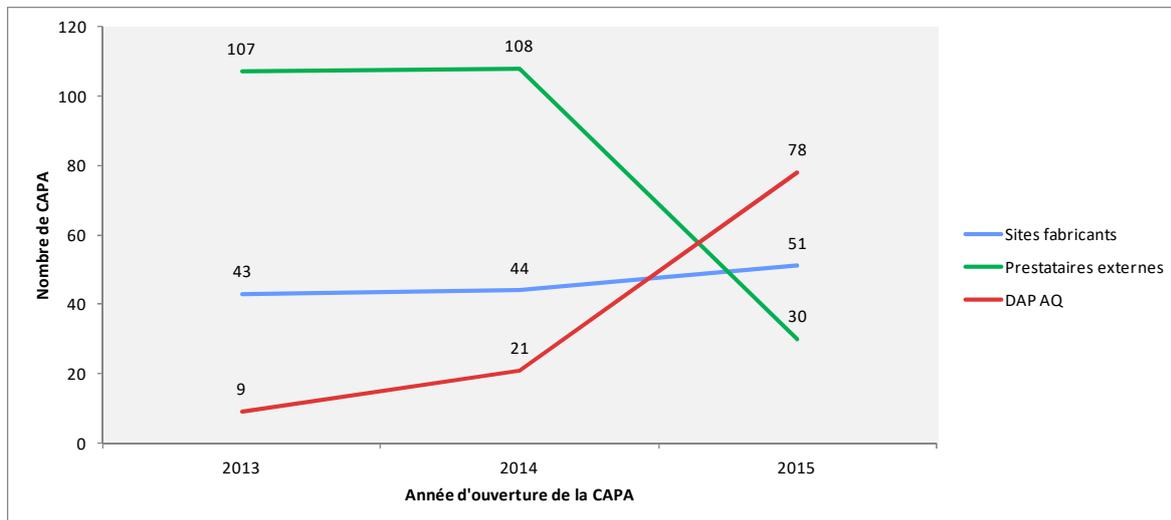


Figure 11 - Evolution du nombre de CAPA entre 2013 et 2015 (comparaison entre sites fabricants, prestataires externes et DAP AQ)

A la suite du constat de cette inversion de tendance et de l'accumulation de retards, une question a été posée : Comment expliquer cette hausse ?

Une des explications de la hausse du nombre de CAPA dont la DAP AQ est Owner est la réalisation d'un audit groupe et par conséquent, des CAPA qui en découlent (24 CAPA).

De plus, une revue des CAPA en cours (c'est-à-dire ouvertes et en retard) de la DAP de 2015 a permis de constater qu'un certain nombre de CAPA attribuées à la DAP en tant que Owner n'étaient pas dans son périmètre d'action opérationnel (données quantitatives non disponibles car non comptabilisées). Cette inversion de tendance permet aussi de donner des pistes de compréhension quant au nombre de CAPA en retard à la DAP.

3.3.2. ANALYZE : Root Cause Analysis

En parallèle de ce bilan offrant une vue d'ensemble de l'utilisation du processus en routine et permettant une compréhension du processus de gestion des CAPA, a été réalisée une Root Cause Analysis (RCA) sur le processus CAPA.

La RCA est une succession d'étapes calquées sur la démarche DMAIC permettant de se questionner sur l'anomalie. Elle permet, grâce à différents outils (gap analysis, 5 pourquoi...) d'en déduire une ou des causes racines potentielles sur lesquelles on cherchera à agir par des actions correctives et/ou préventives pour éliminer l'occurrence ou la récurrence de l'anomalie.

La RCA traitant du processus CAPA a été réalisée le 16/01/2016 conformément à la procédure du groupe en vigueur. Elle se déroule en suivant 4 étapes :

3.3.2.1. Define

La RCA commence par une première définition du problème. Cette définition est donnée par l'ensemble des participants de la RCA :

*« Hétérogénéité dans le suivi des CAPA, de suivi régulier à
absence de suivi. »*

La première partie de la RCA a pour but de définir le problème via un **QOQOQPC**.

QOQOQPC est un acronyme signifiant : « Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? Combien ? ». Il s'agit d'une méthode empirique de questionnement permettant une analyse préliminaire structurée d'une situation ^[4] :

Tableau 1 - RCA - DEFINE : QOQCCP

Quoi	<ul style="list-style-type: none"> - Hétérogénéité dans le suivi des CAPA, de suivi régulier à absence de suivi, même suite à l'auto-inspection effectuée avec des actions de correction proposées. - Absence d'amélioration continue, de résolution du problème initial à l'origine de la CAPA. - Beaucoup de CAPA ouvertes et le suivi n'est pas fait. - Non-respect de la procédure locale et groupe
Qui	- Pharmaciens AQ en tant que pilotes des CAPA.
Quand	- Fichier globalisé depuis 2011, puis suite aux différents changements d'organisation tous les pharmaciens sont devenus pilotes potentiels.
Comment	- KPIs, Auto-inspection de août 2015, revue du processus CAPA

3.3.2.2. Measure

L'étape « Measure » consiste à comparer ce qui aurait dû se passer à ce qui s'est effectivement passé. Le tableau ci-après reprend les résultats.

Tableau 2 - RCA - MEASURE : Gap analysis

Qu'aurait-il dû se passer ?	Que s'est-il passé ?
Chaque pilote créant une CAPA doit compléter la totalité du fichier	Hétérogénéité du suivi de CAPA
Mise à jour du tableau de suivi, fichier papier et informatique à chaque nouvelle information	Absence de concordance dans le classement des dossiers papier, informatiques, et le fichier de suivi
Des réunions de suivi doivent être organisées	Absence de réunion de suivi

A ce stade de la RCA, la définition du problème peut être modifiée. Dans ce cas, la définition du problème n'a pas été modifiée et reste la suivante : hétérogénéité dans le suivi des CAPA, de suivi régulier à absence de suivi.

3.3.2.3. Analyze

L'étape « Analyze » correspond à une analyse des écarts (Gap Analysis) identifiés entre ce qui aurait dû se passer et ce qui s'est passé lors de l'étape « Measure ». Deux écarts ont été retenus :

- 1/ Hétérogénéité dans le suivi des CAPA
- 2/ Non suivi du classement

Une analyse des 6M liés à ces écarts est ensuite réalisée à l'aide d'un diagramme d'Ishikawa. Un diagramme d'Ishikawa est une représentation graphique articulée autour des 6M que sont^[4] :

- Measurement (Mesure) : biais lié au indicateurs
- Man (Main d'œuvre) : intervention humaine
- Method (Méthodes) : manière de procéder (mode opératoire, procédure)
- Mother Nature (Milieu) : environnement au sens large : physique, humain, environnement...
- Machines (Matériels) : équipements, machines...
- Materials (Matières) : les matières et matériaux utilisés et entrant dans le processus

La méthode permet d'identifier les causes probables d'un problème en les hiérarchisant en fonction des 6M.

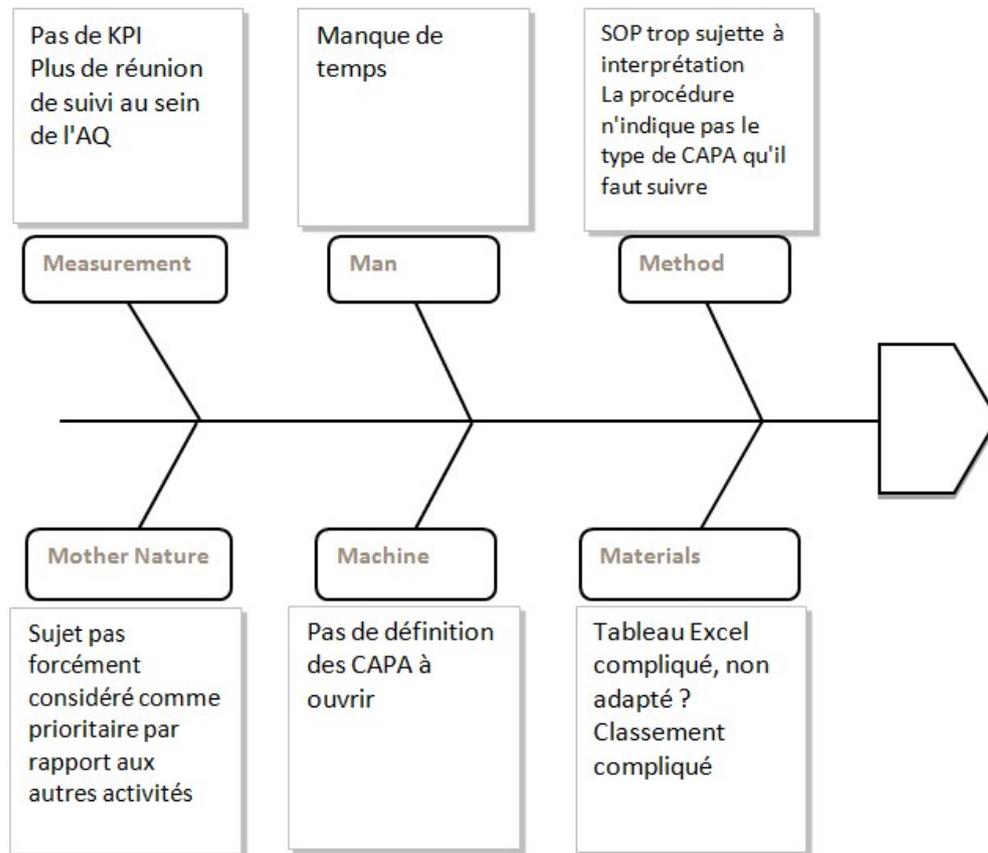


Figure 12 - RCA - ANALYZE : Ishikawa – Potential Causes

La figure ci-dessus représente le diagramme d'Ishikawa réalisé concernant les deux écarts retenus.

Enfin, chacune des causes identifiées dans le diagramme d'Ishikawa a fait l'objet d'une analyse par les 5 pourquoi : Il s'agit de se poser 5 fois successivement la question « pourquoi ? » afin de remonter à la cause racine. En pratique, 2 ou 3 pourquoi successifs suffisent généralement à trouver la cause.

Trois causes racines ont été identifiées :

- Les CAPA n'apparaissent pas dans les objectifs
- Le sujet n'est pas considéré comme prioritaire par tous les acteurs
- Le service manque d'outils appropriés pour la gestion des CAPA

3.3.2.4. Improve

Pour chacune de ces 3 causes racines, des solutions sont ensuite envisagées :

Tableau 3 - RCA - IMPROVE : Description des CAPA

Cause	Description CAPA
1 Sujet non considéré comme prioritaire par tous les acteurs	Réunion entre les deux directeurs AQ pour redéfinition des besoins de suivi et des objectifs du processus CAPA
2 Manque d'outil plus approprié	Amélioration du fichier et recherche d'un outil auprès du Groupe
3 Pas dans les objectifs	Réunion entre les deux directeurs AQ pour redéfinition des besoins de suivi et des objectifs du processus CAPA

Dans ce cas, le groupe de travail n'avait pas nécessairement la possibilité de définir les solutions aux causes racines, c'est pourquoi il a été décidé qu'une réunion entre les deux directeurs Assurance Qualité devait avoir lieu afin de définir des solutions.

3.3.3. Bilan de l'état des lieux et de la RCA

Un nombre conséquent de CAPA :

De 2013 à 2015, 556 CAPA ont été ouvertes :

- Depuis 2013 sur les CAPA dont la DAP-AQ est Owner, **25 CAPA** sont en **retard** sur 108 CAPA.
- Depuis 2013, sur les CAPA dont la DAP-AQ est **uniquement** Pilote, **78 CAPA** sont en **retard** sur 448 CAPA.

Il résulte de ce nombre important de CAPA à suivre que la DAP AQ ne parvient pas efficacement à suivre ses propres CAPA pour lesquelles elle a effectivement des actions de mise en œuvre. A savoir qu'une CAPA en retard chez un prestataire ou un site fabricant dans le fichier de suivi n'est pas nécessairement en retard chez le prestataire ou le site fabricant, la CAPA pouvant déjà avoir été réalisée par le site.

De plus des erreurs d'attribution d'Ownership ont été retrouvées lors de l'état des lieux. C'est-à-dire que, pour certaines CAPA, la DAP AQ était notifiée en tant que Owner alors que les actions n'étaient pas à la DAP AQ : en conséquence, ces CAPA accumulaient du retard, car la DAP AQ ne pouvait pas réaliser les actions.

- ⇒ Il convient donc de définir précisément les rôles et responsabilités.
- ⇒ Compte tenu du nombre conséquent de CAPA dont la DAP ne fait qu'assurer un suivi, les modalités de suivi (Pilote) doivent être définies précisément.

De nombreuses interfaces :

- Interface Pilote / Owner : 10 départements Owner différents
 - Parmi ces 10 départements, certains dont la Pharmacovigilance (PV) et l'information médicale ne sont pas présents dans les CAPA Owners du tableau de suivi des CAPA de la DAP AQ. Il en résulte que la DAP AQ, et par extension le Pharmacien Responsable, ne possède qu'une visibilité partielle des CAPA dans le champ de la responsabilité pharmaceutique.
 - Interface Processus interfacés / Processus CAPA : 13 sources différentes de CAPA recensées.
- ⇒ Ces interfaces ne sont pas assez clairement définies dans la LSOP au moment de la réalisation de l'état des lieux et devront faire l'objet d'une attention particulière lors de la révision de la LSOP.

Les limites du Processus de gestion des CAPA avant révision :

- L'ancien processus de gestion des CAPA ne bénéficiait pas d'une procédure spécifique, il était en effet intégré dans la procédure : Amélioration continue - CAPA, indicateurs et revue annuelle.
- La LSOP actuelle est trop simplifiée par rapport au SMQ du groupe : une LSOP trop libre d'interprétation pourrait avoir pour résultat un manque d'homogénéité dans le suivi des CAPA.

- De nombreux retards s'accumulent parfois depuis plusieurs années : importance d'améliorer le suivi des CAPA afin que la DAP parvienne à gérer les CAPA dont elle est Owner.
- Certains rôles, tels que définis dans le SMQ du groupe, ne sont pas mentionnés dans la LSOP : les erreurs d'attribution d'ownership pourraient provenir de la définition des rôles et responsabilités.
- Pas de rationnel identifié lorsque le processus interfacé n'intègre pas l'investigation de l'anomalie

A la suite de l'état des lieux et de la RCA, des suggestions d'actions immédiates, à court terme et à moyen/long terme, ont été proposées :

Actions immédiates :

- Prioriser le suivi des CAPA en favorisant les CAPA ouvertes localement. Ces CAPA locales pourront faire l'objet d'un focus **lors d'un point CAPA mensuel**.
- Assurer la traçabilité dans le tableau de suivi en enregistrant toutes les références nécessaires (Trackwise, références CAPA des prestataires, sites fabricants, etc.).

A court terme dans le processus CAPA :

- Élaborer **une procédure** conforme à la politique du groupe mais également adaptée à l'entité locale et à sa complexité (notamment au niveau des interfaces entre les directions et les relations avec les prestataires).
- Avoir des **outils de suivi adaptés** : fichier Excel difficile à gérer avec une multitude d'intervenants.
- Mettre en place et informer tous les collaborateurs de la **nécessité du suivi** des CAPA (ajout dans les **objectifs personnels**).

À moyen/long terme :

- Mettre en place un **système général des CAPA** ou bien, a minima, créer des **réunions d'interface** avec les directions gérant des CAPA afin de garantir un niveau d'information adéquat auprès du Pharmacien responsable.
- Favoriser le suivi des CAPA relevant de la responsabilité du Pharmacien Responsable.

3.3.4. IMPROVE : déploiement de l'amélioration continue [21][22]

A la suite des étapes de définition, mesure et analyse, deux actions d'amélioration ont été identifiées : l'élaboration d'une procédure de gestion des CAPA et l'amélioration de l'outil de suivi des CAPA.

3.3.4.1. Elaboration de la procédure

Une des actions identifiées dans le plan qualité est de réviser la procédure afin que la filiale France dispose d'un système de gestion des CAPA efficace et conforme au SMQ du groupe. La nouvelle procédure de gestion des CAPA est dorénavant une procédure indépendante. De plus la gestion des CAPA s'inscrivant dans la mise en œuvre du système de management de la qualité du laboratoire, les documents de référence utilisés seront en première intention ceux émis par le groupe : la politique et les GQMP associés. Le processus interne adapté à l'entité locale France devra respecter la politique et les exigences du groupe.

3.3.4.1.1. Définition des Objectifs

L'étape de définition des objectifs est importante afin de définir la manière dont les tâches à effectuer doivent être abordées : quels seront les objectifs critiques ? Comment ces objectifs seront-ils revus ?

Objectifs Auditable / Reviewable :

- Adéquation avec les procédures Corporate
 - o Revue par GAP ANALYSIS
- Gestion des différentes interfaces : inter process / inter services
 - o Revue lors de l'audit
- Efficacité du processus
 - o Revue annuelle des tendances liées aux CAPA

Lignes directrices lors de la révision de la procédure :

- Définition claire de la manière de procéder afin de garantir une homogénéité dans le suivi des CAPA.
 - Définition précise des rôles et responsabilités en lien avec les spécificités locales France.
 - Approche rationnelle de la prise de décision (Risk based approach, investigation, choix de la solution...).
 - Description précise de la validation : 3 étapes de validation
 - Validation de la solution
 - Validation de la planification
 - Validation de l'efficacité (effectiveness)

- L'adapter à l'usage d'un site exploitant
 - Les GQMP étant par essence « globaux », certaines spécificités sont plus adaptées à un site de production. Ainsi il faudra simplifier certaines étapes vis-à-vis des éléments adaptés aux sites de fabrication présents dans la GQMP.
 - Formalisation du processus de suivi des CAPA des prestataires externes, sites fabricants et autres départements du Laboratoire.

- Création d'un formulaire

3.3.4.1.2. Travaux préliminaires de gestion des interfaces

Avant de procéder aux travaux de révision de la procédure, une analyse de chaque processus interfacé a été réalisée afin de s'assurer d'une interface cohérente entre les processus amont et la gestion des CAPA. Pour réaliser cette analyse, les étapes de la procédure de gestion des CAPA du groupe ont été confrontées avec les processus interfacés de la filiale France.

Cette analyse est résumée ci-dessous à l'aide d'un tableau récapitulatif :

Tableau 4 - Récapitulatif de l'analyse des interfaces avec le processus CAPA révisé

	x Etape non prévue dans l'interface : le processus CAPA s'applique - Certains précisions sont mentionnées dans le processus interfacé O Etape prévue dans l'interface : le processus CAPA ne s'applique pas N/A L'étape n'est pas applicable	Etapes du Process de Gestion des CAPA									
		Evaluation du besoin d'application du processus CAPA	Initiation du processus CAPA		Définir et évaluer des solutions potentielles	Approuver des solutions potentielles	Elaborer et mettre en oeuvre le plan CAPA	CAPA Effectiveness	Clôture de la CAPA	Suivi de l'efficacité	Suivi des CAPA des prestataires et sites fabricants
			Définition des rôles	Déterminer/ confirmer la Root Cause							
Processus interfacés	Déviations	O	O	O	O	x	x	x	x	x	N/A
	Incident Qualité	O	O	x	x	x	x	x	x	x	N/A
	Auto-inspection	O	O	x	x	x	x	x	x	x	N/A
	Gestion de l'inspection	O	O	x	x	x	-	x	x	O	N/A
	Audits internes	O	O	x	x	x	-	-	x	O	N/A
	Audits externes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	x
	Réclamations Techniques	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	x
	Réclamations Logistiques	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	x
	Revue des PPR	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	x

Le processus de gestion des déviations est le processus le plus intégré à la gestion des CAPA. En effet, l'investigation des causes principales et la définition des solutions potentielles sont effectuées au sein même de la gestion des déviations. De plus il est à noter que l'étape d'investigation des causes principales de la procédure de gestion des CAPA repose sur l'investigation via une Root Cause Analysis telle que décrite dans la procédure de gestion des déviations.

Dans la procédure de gestion de l'inspection, il n'est pas spécifié de disposition particulière quant au suivi de l'efficacité des CAPA ; celle-ci se référera à la procédure de gestion des CAPA.

Dans le cas d'audit interne, une notion de délai est spécifiée ; le plan des CAPA associées aux écarts de l'audit doit être transmis sous 20 jours. De plus, un point critique de l'interface a été considéré lors de l'analyse de l'interface Audit / CAPA :

« Le manager des audités ou le responsable (Pilote) de la CAPA doit fournir la preuve que chaque CAPA a été mise en place comme acceptée et qu'elle est efficace. »

⇒ Cette vérification (In-place/In-use), telle que décrite dans la nouvelle procédure, est une étape conséquente en termes de charge de travail et de durée de réalisation. En conséquence, il a été décidé que pour la procédure de gestion des CAPA révisée, seules les CAPA issues d'écart critiques seraient vérifiées de la sorte.

Enfin, d'une manière générale, la clôture du processus interfacé intervient une fois les CAPA approuvées. C'est le cas pour les déviations, les auto-inspections et les audits. Une fois la clôture actée, le processus de gestion des CAPA décrit les étapes suivantes.

Dans le cas des réclamations techniques ou logistiques et des RQA, leur clôture ne dépend pas des actions correctives ou préventives éventuelles, bien que les deux types de réclamations puissent être à l'origine de CAPA.

3.3.4.1.3. Le nouveau processus

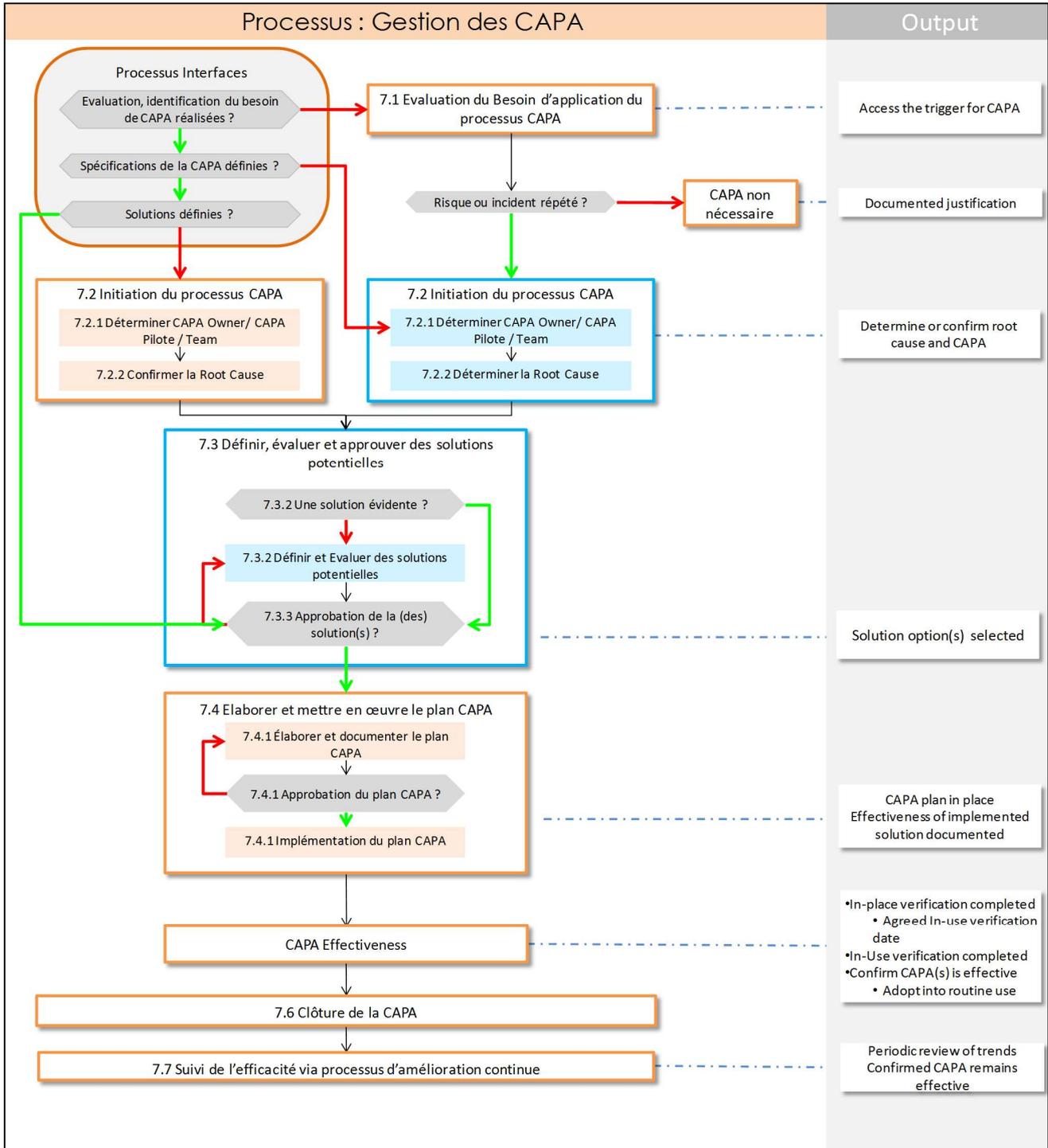


Figure 13 - Flow Chart du processus CAPA révisé

- **Rôles et responsabilité : CAPA Owner, CAPA Pilote, CAPA Verifier**

La description des rôles et responsabilités est décrite de manière plus détaillée dans la procédure révisée afin de formaliser la répartition des rôles ; elle permet de définir clairement qui peut être Owner, Pilote ou Verifier et les conditions pour endosser chacun de ces rôles.

Trois rôles principaux sont nécessaires pour la gestion des CAPA, il n’y a cependant pas nécessairement autant d’acteurs que de rôles :

Il y a tout d’abord le **CAPA Owner**. Il s’agit généralement de la personne en charge du processus à l’origine de la non-conformité, c’est-à-dire la personne la plus à même d’agir sur la cause racine à l’origine de l’anomalie. Le Owner détermine le besoin de rassembler une équipe CAPA pour traiter l’anomalie, cette équipe peut évoluer au cours du temps et n’être rassemblée que pour certaines étapes de la gestion des CAPA. Le rôle principal du CAPA Owner est de s’assurer du suivi du processus CAPA. Il ne réalisera pas nécessairement l’investigation de la cause racine lui-même, mais il devra élaborer le plan de réalisation de la CAPA le plus à même de traiter la cause racine, puis il devra assurer la réalisation de la CAPA conformément au plan. Dans le cas de CAPA Critique, le CAPA Owner aura la responsabilité de constituer les dossiers de vérification.

Ensuite il y a le **CAPA Pilote**. Le CAPA Pilote est responsable du suivi des CAPA via des relances auprès du Owner afin de s’assurer de la réalisation de la CAPA. Le Pilote clôturera la CAPA une fois que le CAPA Owner aura réalisé la CAPA. Le Pilote sera toujours un membre de la DAP et aura à charge de remplir de la manière la plus complète possible le tableau de suivi.

Le dernier rôle est celui de **CAPA Verifier**. Dans le cas de CAPA Critique, celle-ci doit être évaluée comme étant efficace (in-place / in-use). Le CAPA Verifier attestera de l’efficacité de la CAPA grâce aux dossiers de vérification constitués par le CAPA Owner. Le CAPA Verifier doit être indépendant de la mise en œuvre de la CAPA.

La répartition des rôles dépend de la criticité de la CAPA :

- Dans le cas de CAPA Mineures à Majeures, le CAPA Owner et le CAPA Pilote peuvent être la même personne. Cependant l'assurance qualité de la DAP sera CAPA Pilote des CAPA Majeures des autres départements.
- Le CAPA Owner et le CAPA Pilote doivent être différents en cas d'anomalie Critique car le CAPA Verifier est généralement le CAPA Pilote. Cependant, à la DAP AQ, si le Pilote a été impliqué dans la mise en œuvre de la CAPA, une troisième personne indépendante assurera le rôle de CAPA Verifier.

○ **Etape 1 : Evaluation du besoin d'application du processus CAPA**

Cette étape de la procédure a pour but de faire le lien entre les processus interfacés et le processus de gestion des CAPA. Il est mentionné que :

- S'il est prévu dans le processus interfacé d'ouvrir une CAPA, alors la procédure de gestion des CAPA s'applique.
- S'il n'est pas prévu dans le processus interfacé d'ouvrir une CAPA mais que la procédure de gestion des CAPA pourrait être applicable, alors il convient de mener une investigation de la non-conformité selon la procédure de gestion des déviations pour s'en assurer. En effet la procédure de gestion des déviations décrit la manière de mener des investigations concernant des non-conformités.

○ **Etape 2 : Initiation du processus CAPA**

La première étape de l'initiation du processus CAPA est de définir les rôles et responsabilités des acteurs parmi ceux cités précédemment : le CAPA Owner, le CAPA Pilote et le CAPA Verifier.

La deuxième étape consiste à confirmer ou déterminer la Root Cause (Cause Racine). Le CAPA Owner doit alors confirmer l'investigation précédente de la cause racine via le formulaire associé à la CAPA ou doit réaliser cette investigation. Cette investigation repose sur une démarche DMAIC via l'utilisation de la Root Cause Analysis (RCA), telle que décrite dans la procédure de gestion des déviations.

○ **Etape 3 : Définir, évaluer et approuver des solutions potentielles**

L'approche rationnelle de la prise de décision se matérialise lors de l'investigation de l'anomalie et lors du choix de la (des) solution(s) potentielle(s).

A l'issue de la RCA, des CAPA pourront être proposées. Si une action corrective et/ou préventive est évidente, une solution unique est acceptable. Dans le cas contraire, le CAPA Owner/l'équipe CAPA doit s'assurer que les différentes options de solutions sont identifiées, et chacune d'entre elles évaluée en fonction de son potentiel à éliminer, ou au minimum, atténuer la cause racine.

La(les) CAPA envisagée(s) doi(ven)t suivre un objectif SMART :

- **Spécifique**
- **Mesurable**
- **Acceptable**
- **Réaliste**
- **Temporellement défini**

Dans le cas où plusieurs solutions sont envisagées, la décision d'adopter une solution par rapport à une autre doit être justifiée et validée avec le service impacté.

Afin de « simplifier » la gestion des CAPA dans le contexte d'un site exploitant et d'un nombre important de CAPA, le fait de documenter l'investigation et le choix de la solution potentielle n'est obligatoire que dans le cas de CAPA Critique.

○ **Etape 4 : élaborer et mettre en œuvre le plan CAPA**

Cette étape a été ajoutée par rapport à la précédente procédure. Dorénavant, le CAPA Owner doit élaborer un plan de mise en œuvre de la solution précédemment identifiée qui tiendra compte des objectifs SMART. Ce plan devra être suffisamment détaillé ; par exemple, dans le cas de la révision d'une procédure, il faudra être exhaustif et indiquer la date cible de signature, de prise de connaissance, de mise en application, etc.

Dans la GQMP, la planification fait l'objet d'un accord formel entre le CAPA Owner et a minima le CAPA Pilote sur divers points dont : le champ d'application, les mesures de suivi (indicateurs, efficacité), la date cible de réalisation... Dans un souci de simplification, cet accord n'est rendu obligatoire que pour les CAPA Majeures et Critiques.

A l'issue de cette planification, le CAPA Owner devra assurer la mise en œuvre de la CAPA conformément au plan tandis que le CAPA Pilote s'assurera de la mise en œuvre via une revue périodique du tableau de suivi des CAPA.

○ **Etape 5 : CAPA effectiveness**

Cette étape du processus est une nouvelle étape par rapport au processus de gestion des CAPA précédent.

Cette étape étant longue et relativement complexe, il a été décidé que seules les CAPA Critiques bénéficieraient du déploiement complet du processus. En conséquence, pour les CAPA non Critiques, la revue de l'efficacité pourra être effectuée lors d'un audit/auto-inspection. En revanche, pour les CAPA Critiques, il y a deux étapes supplémentaires au processus :

- CAPA Verification pour confirmation « In-Place »

Le CAPA Owner établit un dossier de vérification contenant les preuves de la réalisation de la CAPA puis le CAPA Verifier confirmera que la CAPA a été mise en œuvre comme prévu et comme convenu à l'aide du dossier de vérification. A ce stade, la CAPA sera considérée « in-place » et une date cible de vérification « in-use » doit être convenue.

- CAPA Verification pour confirmation « In-Use »

Le CAPA Owner établit un dossier de vérification contenant les preuves de l'efficacité de la CAPA par le biais de mesures de performances, de tendances, etc. puis le CAPA Verifier confirmera que la CAPA est efficace à l'aide du dossier de vérification. A ce stade, la CAPA sera considérée « in-use » et une date cible de vérification « in-use » doit être convenue.

○ **Etape 6 : Clôture de la CAPA**

La clôture de la CAPA est réalisée par le CAPA Pilote une fois que le Owner aura attesté de la mise en place. Un formulaire de clôture sera édité puis signé afin d'assurer la traçabilité de la clôture de la CAPA.

3.3.4.1.4. Conséquence des modifications par rapport à l'ancien processus

- **Renforcement du rôle de l'Assurance Qualité pour les autres CAPA du Laboratoire**

Comme nous avons pu le voir précédemment, la DAP n'a aucune visibilité sur certaines CAPA sous la responsabilité du Pharmacien Responsable (PV, Information médicale, Affaires Réglementaires). La révision de la procédure de gestion des CAPA a donc été l'occasion de renforcer le rôle de la DAP quant à la gestion des CAPA du Laboratoire. Ainsi le champ d'application de la procédure est le suivant : « *Cette procédure s'applique à toute anomalie ayant un impact direct ou indirect sur les activités pharmaceutiques sous la responsabilité du Pharmacien Responsable.* »

C'est grâce à la formalisation du circuit de validation que l'Assurance Qualité de la DAP s'assure de contrôler les CAPA Majeures et Critiques des autres départements sous la responsabilité du pharmacien responsable :

« *Le Directeur Qualité de la DAP signe et approuve les CAPA Majeures et Critiques.
Le pharmacien responsable contresigne les CAPA Critiques* »

A noter que les CAPA Mineures sont gérées en interne par les services Owner. Ces CAPA Mineures feront uniquement l'objet d'une revue annuelle.

- **Formalisation de la validation par le formulaire**

Comme nous le verrons plus loin, le tableau de suivi a subi des modifications. Ce qui nous intéresse particulièrement ici est l'utilisation d'un formulaire associé aux CAPA intégré au tableau de suivi. En effet, ce tableau de suivi n'étant pas un outil validé, la traçabilité associée à chaque CAPA doit être assurée à l'aide du format papier. A chaque étape de la procédure requérant une approbation, une mention au formulaire est faite et cette validation est matérialisée dans le formulaire par une signature.

3.3.4.2. Amélioration de l'outil de suivi

3.3.4.2.1. Définition des Objectifs

Objectifs Auditable / Reviewable :

- Conformité à QMS

Ligne directrice lors de la révision de l'outil de suivi des CAPA :

- Simplicité d'usage sans perte de la complexité des données
- Lecture aisée des données
- Extraction aisée des indicateurs
- Formulaire associé aux CAPA

3.3.4.2.2. Fichier associé aux CAPA

Afin d'améliorer la visibilité des informations du tableau de suivi, le fichier s'ouvre automatiquement sur une « page de garde » reprenant des informations utiles aux managers et aux différents acteurs intervenant sur le processus de gestion des CAPA :

- Le statut des CAPA à date : in progress, overdue, completed
- 2 graphiques et 2 tableaux permettant d'améliorer le suivi des CAPA au quotidien :
 - o Nombre de CAPA par Pilote :

Ce graphique permet à chaque Pilote d'avoir un aperçu en temps réel de toutes ses CAPA en cours (toutes ses CAPA excepté les « CAPA Completed »). Il permet également d'évaluer la répartition des CAPA entre les différents Pilotes et, éventuellement d'ajuster cette répartition.

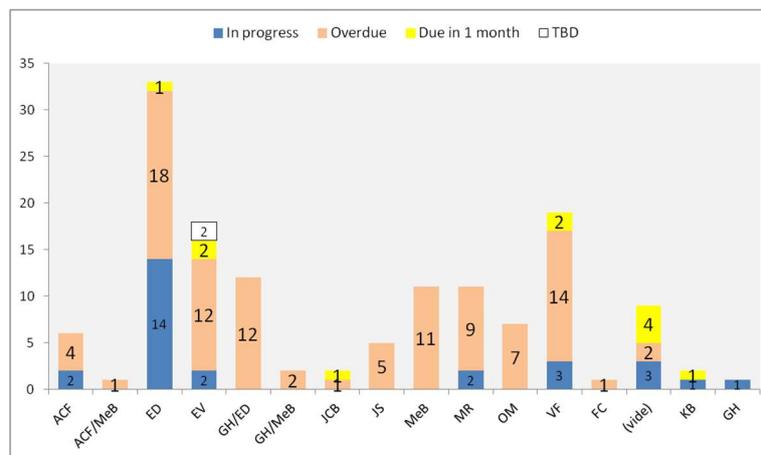


Figure 14 - Capture d'écran : Nombre de CAPA par Pilote

- Nombre de CAPA par criticité à la DAP

Ce graphique permet de mettre en évidence le statut des CAPA en fonction de leur criticité et rend compte, en l'occurrence, de la manière dont les CAPA sont traitées : ici, au 31/08/2016, les CAPA Critiques n'ont aucun retard, alors que les CAPA Mineures ont une proportion de retard importante.

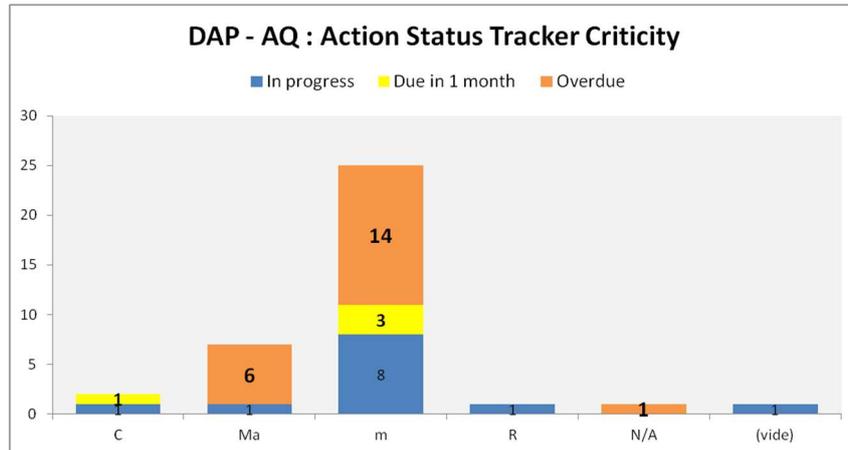


Figure 15 - Capture d'écran : Nombre de CAPA par Criticité à la DAP

- Liste des CAPA « Due in 1 month » par Criticité et CAPA sans date cible de réalisation

Ces deux tableaux croisés dynamiques ont pour objectif d'aider le service à prioriser les actions à entreprendre en mettant en avant les CAPA arrivant à échéance dans 1 mois et les CAPA n'ayant pas de date cible de réalisation.

Liste des CAPAs "Due in 1 month" par criticité

Service/Site CAPA: (Tous)

Statut	Pilote	Criticité	Ref. CAPA	
Due in 1 month	ED	N/A	2009-046	
	EV	Critique	2016-019	
		mineure	2015-101	
	JCB	mineure	2016-048	
	VF	mineure	2016-050	
				2016-054
				2016-037
	(vide)	Majeure	2016-037	
		mineure	2016-041	
				2016-042
			2016-043	
	KB	Critique	2016-053	

CAPA TBD

CAPA date TBD

TBD
2015-177
2016-023

Figure 16 - Capture d'écran : TCD CAPA "Due in 1 month" et "CAPA date TBD"

Une fois la page d'introduction passée en revue, l'utilisateur entre sa CAPA dans le tableau de suivi. Des améliorations globales dans la navigation et le contenu permettant de faciliter l'utilisation du tableau ont été apportées. Parmi celles-ci :

- Ajout d'un volet de navigation en première page permettant d'atteindre la dernière ligne du tableau de suivi.
- Changement du nom de certaines colonnes afin d'être en adéquation avec la procédure et l'usage, par exemple « commentaire » devient « commentaire / avancement ».
- Ajout d'une feuille regroupant les données nécessaires à la revue qualité annuelle.
- Harmonisation de 5 colonnes par l'implémentation de listes déroulantes :
 - Société
 - Source
 - Service / site
 - Processus concerné
 - Criticité
 - Pilote

Dans un premier temps, ces listes déroulantes ne sont pas verrouillées et il est possible d'y ajouter du contenu sans restriction. Dans un second temps, ces listes seront figées et l'ajout de contenu inédit devra être discuté. Les modalités d'ajout de contenu inédit ne sont pas encore prévues.

De plus, une colonne « reason of target date change » a été ajoutée afin de répondre à une obligation de justification du changement de date cible via un Change Control Form : ce champ est présent dans le nouveau formulaire associé aux CAPA.

3.3.4.2.3. Indicateurs

Afin de gagner en visibilité sur l'état du processus, un nouvel indicateur a été proposé puis a été implémenté : cet indicateur est représenté sous forme d'un diagramme représentant le cumul croissant mois à mois des statuts de chaque CAPA ouverte dans l'année. Ainsi ce diagramme permet de suivre :

- la clôture en retard,
- la clôture dans les temps,
- les retards,
- les ouvertes.

Le « bâton » ainsi obtenu au 31 décembre de l'année représente la performance du service pour ses CAPA ouvertes dans l'année. Le « bâton » est ensuite reporté pour l'année suivante et représente un objectif à dépasser.

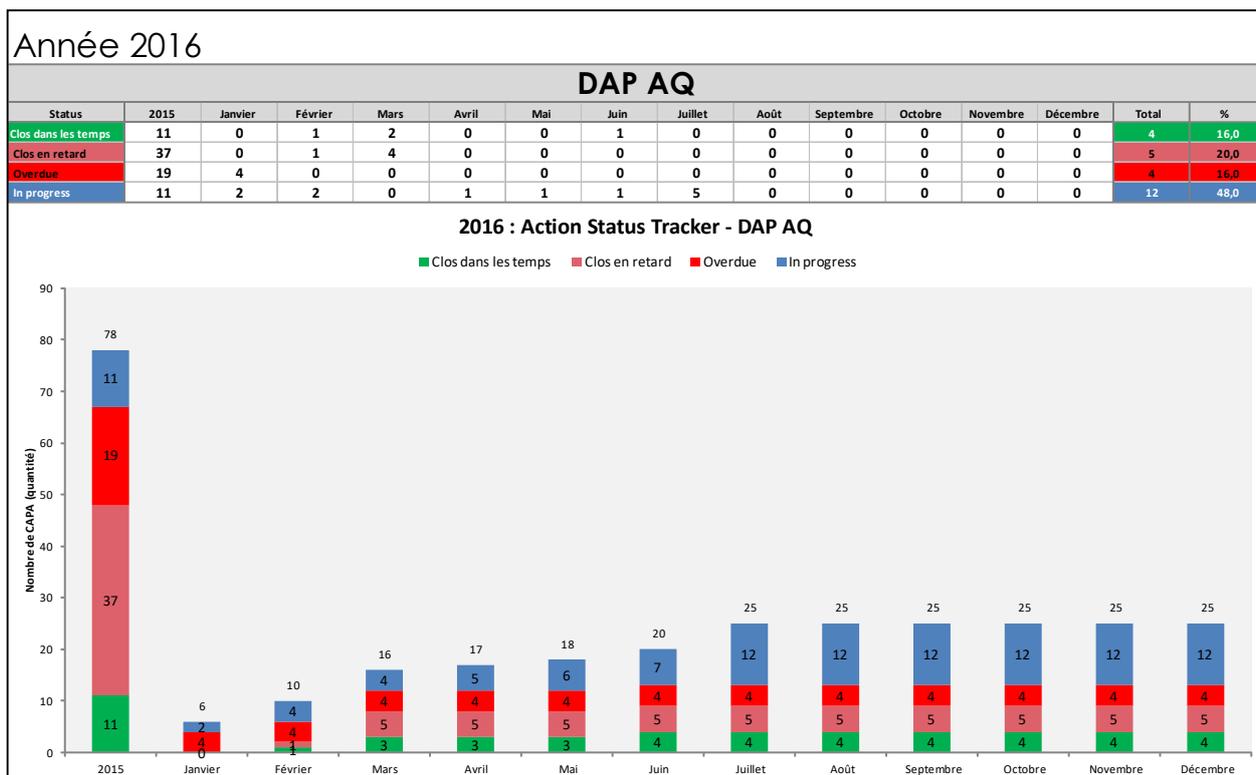


Figure 17 - Capture d'écran : Indicateur de performance 2016

3.3.4.2.4. *Formulaire associé aux CAPA*

Le formulaire était inexistant et la clôture d'une CAPA était validée par l'impression de la ligne du tableau correspondant à la CAPA puis une signature de celle-ci. Cette solution, bien que conforme aux attentes concernant la traçabilité des CAPA, ne paraissait pas optimale.

Le formulaire créé associé aux CAPA est une feuille du classeur Excel. L'avantage étant de prendre moins de temps qu'un formulaire classique à remplir à la main ou via un traitement de texte car le formulaire est relié au tableau de suivi par l'intermédiaire de la référence de la CAPA.

Néanmoins, certains champs tels que ceux se rapportant aux investigations ou au choix de la solution potentielle ne sont pas suivis dans le tableau des CAPA car ceux-ci ne concernent que les CAPA Critiques. Ils ont alors été ajoutés au formulaire afin d'assurer la traçabilité de ces informations. Un exemple de formulaire est disponible en annexe, tous les champs vides (non marqué N/A) sont des champs ne se remplissant pas automatiquement.

3.3.5. CONTROL : Gap Analysis et performance

A l'issue de l'étape Improve de la démarche DMAIC, il reste encore à réaliser l'étape Control. Cette étape consistera en la vérification des travaux réalisés, notamment à l'aide d'une Gap Analysis et par des mesures de performance du processus de gestion des CAPA.

3.3.5.1. Gap Analysis

La « Gap Analysis » est réalisée afin de confirmer que la procédure nouvellement créée est effectivement en adéquation avec les GQMP du groupe. La trame du document « Gap Analysis » est fournie par le groupe et reprend les éléments attendus dans la procédure locale. Il suffit de comparer les attendus du groupe avec la procédure nouvellement rédigée.

Aucun des écarts constatés lors de la réalisation de la Gap Analysis n'est resté sans justification ; par exemple, certains écarts sont dus au fait que le point mentionné dans la procédure du groupe s'applique à des sites de production.

3.3.5.2. Formation des collaborateurs

Une fois la procédure validée, elle est migrée dans le logiciel de gestion de la documentation. Les collaborateurs ont alors 15 jours pour prendre connaissance du document avant que celui-ci ne soit applicable. De même une formation en présentiel a été dispensée afin de présenter le processus aux différents intervenants.

3.3.5.3. Mesure de performance du processus de gestion des CAPA

Afin de s'assurer d'un état de contrôle du processus de gestion des CAPA, des mesures de performance seront réalisées en continu, notamment via l'indicateur de performance nouvellement créé.

En plus des mesures de performance, l'efficacité de la gestion des CAPA sera auditée, via des auto-inspections, des audits du groupe, voire des inspections réglementaires.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : **M. Fabien Chosalland**

« Les médicaments ne sont pas des produits comme les autres ». Du fait de l'importance qu'ils représentent pour les patients et la santé publique et de par leur visée thérapeutique, la qualité des médicaments, et plus généralement des produits de santé, revêt une importance capitale. C'est pourquoi les laboratoires disposent d'un système de management de la qualité afin de pouvoir garantir la mise sur le marché de produits efficaces, sûrs et de qualité.

C'est dans le cadre de l'amélioration continue du système de management de la qualité d'un laboratoire pharmaceutique que des améliorations ont été apportées concernant la gestion des non-conformités et plus particulièrement des Actions Correctives et Préventives (CAPA). En effet, un besoin d'amélioration concernant le processus de gestion des CAPA s'est concrétisé en actions d'amélioration à l'aide d'une démarche qualité de type DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve, Control).

Différents canaux d'informations ont permis de mettre en évidence les limites du processus interne de gestion des CAPA. Le service d'Assurance Qualité des Affaires Pharmaceutiques a donc étudié ces limites pour y trouver des solutions. C'est à la suite d'étapes de Mesures et d'Analyses via un travail de compilation de données et de réflexion que les objectifs concernant l'amélioration du processus de gestion des CAPA ont pu être déterminés. Finalement, un nouveau processus de gestion des CAPA et un formulaire associé à un tableau de suivi amélioré, ont été implémentés.

Ces éléments étant désormais instaurés dans la Filiale France du Laboratoire, la prochaine étape est de vérifier l'efficacité des actions mises en place via des mesures de la performance du processus. Dans le cadre d'un système de management de la qualité orienté vers l'amélioration continue, des ajustements futurs seront déployés en fonction des retours concernant la gestion des CAPA.

Le Président de la thèse,

Nom :

S. Buianou

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

15 NOV. 2016

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

Bibliographie

- [1] Global Harmonization Task Force. Quality management system – Medical Devices – Guidance on corrective action and preventive action and related QMS processes [En Ligne] 2010. [Cité août 2016] Disponible : <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg3/technical-docs/ghtf-sg3-n18-2010-qms-guidance-on-corrective-preventative-action-101104.pdf>
- [2] Kevin J. Foley (2001). From Quality Management To Organization Excellence: “Don’t Throw The Baby Out With The Bath Water”. Proceedings of the fourth international and seventh national research conference on quality management, Sydney, 2001, p. 154 – 177.
- [3] ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives et des médicaments à usage humain (BPF partie III), ANSM, Bulletin Officiel N° 2015/12 bis, Paris
- [4] Soudant-Deplechin C. La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique [Thèse d’exercice]. Rouen, France : U.F.R. de médecine et de pharmacie de Rouen. 2012.
- [5] GIORDANO J-L. L’approche qualité perçue. Paris, France : Editions d’Organisation, 2006. 380p.
- [6] D.A. Garvin, Managing Quality: The Strategic and Competitive Edge, the Free Press, New York, 1988.
- [7] ISO. International Organization for Standardization. ISO 9000 – Management de la qualité [En Ligne] [cité en Aout 2016]. Disponible : <http://www.iso.org/iso/fr/qmp>
- [8] AFNOR. Association française de normalisation. Norme internationale ISO 9000:2015. Septembre 2015. La Plaine Saint-Denis, France : AFNOR, impr. 2015; 2015. 53p.
- [9] AFNOR. Association française de normalisation. Norme internationale ISO 9001:2015. Septembre 2015. La Plaine Saint-Denis, France : AFNOR, impr. 2015; 2015. 31p.
- [10] AFNOR. Association française de normalisation. Norme internationale ISO 9004:2009. Novembre 2009. La Plaine Saint-Denis, France : AFNOR, impr. 2009; 2015. 50p.

- [11] J. Fryer K, Antony J, Douglas A. Critical success factors of continuous improvement in the public sector A literature review and some key findings. The TQM Magazine. 2007; Vol. 19 No. 5, pp. 497-517
- [12] Bhuiyan N, Baghel A. An Overview of Continuous Improvement: From the Past to the Present. Management Decision. 2005; vol. 43[5], pp. 761-71
- [13] Boer, H., Berger, A., Champna, R. and Gertsen, F. (2000), CI Changes: From Suggestion Box to Organisational Learning. Continuous Improvement in Europe and Australia, Ashgate, Aldershot.
- [14] Benichou L. Apport de l'Assurance Qualité dans le développement d'un centre d'investigation clinique [Thèse d'exercice]. Lyon, France : Université Claude Bernard Lyon 1 - Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. 2015
- [15] Lodgaard E, A. Ingvaldsen J, Aschehoug S, Gamme I. Barriers to continuous improvement: perceptions of top managers, middle managers and workers. Procedia CIRP. 2016 ; vol. 41 pp. 1119 – 1124
- [16] SearchCIO. Lean Management. [En Ligne] 2013 [cité en octobre 2016]. Disponible : <http://searchcio.techtarget.com/definition/lean-management>
- [17] Motorola. About Motorola University: The Inventors of Six Sigma. [En Ligne] [Cité en octobre 2016]. Disponible : <http://www.intrarts.com/Motorola/index.shtml>
- [18] AFNOR. Association française de normalisation. Norme internationale ISO 13053-1:2011. Septembre 2011. La Plaine Saint-Denis, France : AFNOR, impr. 2011; 2011. 33p.
- [19] ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives et des médicaments à usage humain (BPF partie I), ANSM, Bulletin Officiel N° 2015/12 bis, Paris
- [20] Système documentaire du laboratoire relatif à la gestion des CAPA [En Ligne] 2015 [Consulté en 2016]
- [21] Frechet C. Mettre en œuvre le Six Sigma. Paris, France : Editions d'Organisation, 2011. 160p.
- [22] Intranet du laboratoire – Site exploitant – LOC Quality : Build Capability[En Ligne] 2015 [Consulté en mars 2016]

Annexes

Annexe 1 - Formulaire CAPA recto

Ref. CAPA					
Date d'initiation de la CAPA		Date cible d'implémentation			
Service/Site CAPA owner		Société Owner			
Source de la CAPA		Référence interne du document d'origine			
Processus à l'origine de la CAPA		Produit			
CAPA owner / Interlocuteur		CAPA Pilote		Criticité	
Déviation					
	Conclusion de l'investigation : *				
Solution(s) potentielle(s) choisie(s) : *					
Approbation du choix de solution(s)		Date	Visa		
Description de la CAPA					
Validation du plan CAPA		Date	Visa		

*Mandatory for Critical CAPAs

Annexe 2 - Formulaire CAPA verso

implémentation de la (des) solution(s)			
Membres de l'équipe CAPA		Liste des documents attendues pour une CAPA Critique :	
		<ul style="list-style-type: none"> - Documents liés à l'investigation (RCA...) - Documents liés à l'évaluation des solutions potentielles - Documents liés aux dossier de vérification (in-place, in-use) 	
Commentaires / Progression			
	Dates de relances		
	Précédente(s) date(s) cible(s)		
	Raison(s) associée(s) au chagement de date cible		
	Deviation au plan		
		Date	Visa
CAPA in-place *			
CAPA in-use *			
CAPA effective *			
Date de réalisation		Date de clôture	
Validation de la clôture	Date	Visa	

*Mandatory for Critical CAPAs

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

CHOSALLAND Fabien

Démarche d'amélioration continue appliquée à la gestion des CAPA d'un site exploitant.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 80 p.

RESUME

« Les médicaments ne sont pas des produits comme les autres ». Du fait de l'importance qu'ils représentent pour les patients et la santé publique et de par leur visée thérapeutique, la qualité des médicaments, et plus généralement des produits de santé, revêt une importance capitale. C'est pourquoi les laboratoires disposent d'un système de management de la qualité afin de pouvoir garantir la mise sur le marché de produits efficaces, sûrs et de qualité.

C'est dans le cadre de l'amélioration continue du système de management de la qualité d'un laboratoire pharmaceutique que des améliorations ont été apportées concernant la gestion des non-conformités et plus particulièrement des Actions Correctives et Préventives (CAPA). En effet, un besoin d'amélioration concernant le processus de gestion des CAPA s'est concrétisé en actions d'amélioration à l'aide d'une démarche qualité de type DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve, Control).

Différents canaux d'information ont permis de mettre en évidence les limites du processus interne de gestion des CAPA. Le service d'Assurance Qualité des Affaires Pharmaceutiques a donc étudié ces limites pour y trouver des solutions. C'est à la suite d'étapes de Mesures et d'Analyses via un travail de compilation de données et de réflexion que les objectifs concernant l'amélioration du processus de gestion des CAPA ont pu être déterminés. Finalement, un nouveau processus de gestion des CAPA et un formulaire associé à un tableau de suivi amélioré, ont été implémentés.

Ces éléments étant désormais instaurés dans la filiale France du Laboratoire, la prochaine étape est de vérifier l'efficacité des actions mises en place via des mesures de la performance du processus. Dans le cadre d'un système de management de la qualité orienté vers l'amélioration continue, des ajustements futurs seront déployés en fonction des retours concernant la gestion des CAPA.

MOTS CLES

Système de management de la qualité
Amélioration continue
Procédure
CAPA

JURY

Mme BRIANCON Stéphanie, Professeur
Mme DEFILLE Elodie, Docteur en Pharmacie
M. FESSI Hatem, Professeur
Mme PREYNAT Pascale, Maître de Conférences Associé

DATE DE SOUTENANCE Vendredi 02 décembre 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR 12 C, Chemin des Prés – 69570 Dardilly