

ANNÉE 2017

N° 004

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
**par**  
**Virginie DANHO**

-----  
*Présentée et soutenue publiquement le 15 Février 2017*

<p><b>Management de la Qualité et formation du personnel opérationnel dans un environnement BPF</b></p>
---

**Président :**

Gaël GRIMANDI (Professeur des Universités, Praticien Hospitalier du CHU de Nantes)

**Membres du jury :**

Hélène GAUTIER (Directrice de thèse, Maître de conférences en Pharmacie Galénique)

Gilbert FAVRE (Docteur en Pharmacie, Pharmacien Responsable Assurance Qualité)

## **Remerciements**

A Monsieur **Gaël GRIMANDI**, Professeur des Universités et Pharmacien Hospitalier du CHU de Nantes, qui me fait l'honneur d'assurer la présidence du jury.

Je vous remercie d'avoir accepté, avec beaucoup de gentillesse, de présider ce jury de thèse.

A Madame **Hélène GAUTIER**, Maître de conférences en Pharmacie Galénique.

Je vous remercie d'avoir encadré ce travail. Merci pour vos enseignements que j'ai eu à suivre avec beaucoup d'intérêt dans la filière Pharmacie Industrielle et vos précieux conseils tout au long de cette thèse.

A Monsieur **Gilbert FAVRE**, Docteur en Pharmacie et (ancien) Pharmacien Responsable Assurance Qualité de la société MERCK santé Meyzieu.

Si je soutiens aujourd'hui cette thèse d'exercice c'est grâce à vous. Vous m'avez tout d'abord offert l'opportunité de réaliser mon année d'apprentissage au sein du service Assurance Qualité de MERCK Santé Meyzieu en 2014. Votre soutien m'a permis de rester au sein de cette société jusqu'à ce jour. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir offert cette chance. Je vous souhaite une belle retraite.

#### ***A ma famille,***

A ma mère, mon roc, mon soutien sans faille qui a toujours cru en moi.

A mon père, j'ai suivi ta voie mais sur le chemin de l'industrie, merci d'être là.

A ma sœur Anne-Sophie, mes frères Lionel, Henri-Philippe, Joseph-Emmanuel, merci de m'avoir soutenue.

A ma tante Anastasie, et à toute ma famille en Côte d'Ivoire et au Canada.

#### ***A mes amis,***

Ma team choukettes, que de bons moments passés ensemble depuis la P1 ! Boubou, Clo, Hafi, Cindy, Claire, Mau, Marion, Fa, et Shi ma sœur de lutte merci pour ces belles années.

Ma ziggygang, Nanou, Jiami, Rara vous étiez là vous aussi dès le début. Pour toutes nos sessions de révisions à « la noctam » et nos moments de prières à St Nicolas. Merci !

Mes amies d'enfance, Camille, Joanne, Malolo, l'émergence est enfin arrivée ! Merci pour votre soutien et vos prières.

Mes amis de l'IPIL de Lyon, vous êtes des pépites ! Que de bons moments passés ensemble sur Lyon depuis maintenant 2 ans.

*A mes collègues de Merck santé Meyzieu,*

Christian, Christelle, Amélie, Romain, Martine, Catherine, Noujoude...

« Alors ta thèse c'est pour quand ? » - Merci de me l'avoir toujours rappelé pendant 2 ans, c'est enfin aujourd'hui !

*A Toi Seigneur mon Dieu,*

Merci pour cette grâce que tu me fais de soutenir ma thèse après mes 7 années d'études.

# Table des matières

Remerciements .....	3
Table des matières .....	6
Table des figures .....	9
Table des tableaux .....	11
Liste des abréviations .....	12
Introduction .....	13
PARTIE A : Le Système de Management de la Qualité dans l'industrie pharmaceutique....	16
I. Le Système Qualité Pharmaceutique .....	17
1. L'ICH Q10 et les BPF .....	17
2. Objectifs de l'ICH Q10 .....	19
II. Les principes du management de la qualité selon la norme ISO 9000 .....	22
1. L'orientation client.....	25
2. Le leadership .....	26
3. L'implication du personnel.....	26
4. L'approche processus.....	26
5. L'amélioration .....	26
6. Prise de décision fondée sur les preuves .....	27
7. Management des relations avec les parties intéressées .....	27
III. Le management de la qualité au travers des piliers du SQP.....	28
1. Revue qualité de la Direction (ICH Q10).....	28
2. La gestion des écarts qualité.....	29
3. Les plans d'actions correctives et préventives .....	31
4. Les audits internes qualité .....	35
5. Maîtrise des changements .....	36
6. Management du risque Qualité .....	37
6.1. Le processus de l'analyse de risque .....	37

6.2. Outils spécifiques de la gestion des risques : FMECA et HACCP.....	39
PARTIE B : La formation et la démarche BeQuality .....	44
I. La formation.....	45
1. Une exigence légale régie par le droit du travail.....	45
1.1. La formation initiale .....	45
1.2. La formation continue.....	46
2. Les enjeux de la formation pour les entreprises .....	46
2.1. Les objectifs de la formation.....	47
2.2. Les types de formations .....	47
2.3. Les outils de formation en entreprise.....	48
3. La formation du personnel dans l'industrie pharmaceutique .....	50
3.1. Les exigences BPF de la formation du personnel.....	50
3.2. Formation du nouvel embauché aux BPF .....	52
3.3. Formation annuelle aux BPF .....	54
II. La mise en place de visites qualité sur un site de fabrication de principes actifs : la démarche BeQuality.....	55
1. Le contexte .....	55
1.1. L'entreprise .....	55
1.2. L'organisation de la production chimique .....	59
1.3. Etat des lieux.....	64
2. La démarche BeQuality.....	65
2.1 Définitions.....	65
2.2 L'outil QQQQCCP .....	67
2.3 L'analyse de la démarche BeQuality à l'aide de la matrice SWOT .....	69
2.4 Organisation des visites BeQuality.....	70
2.5 Les nuances par rapports aux audits internes.....	72
3. La réalisation pratique.....	72
3.1 La planification .....	72

3.2	Le BeQuality en pratique .....	76
4.	Les indicateurs.....	78
4.1	Définition .....	78
4.2	Les indicateurs quantitatifs et qualitatifs .....	78
4.3	Les indicateurs de la démarche BeQuality.....	78
5.	Difficultés rencontrées .....	83
5.1	Durant la phase introductive .....	83
5.2	Difficultés rencontrées durant la phase d’harmonisation et au lancement .....	84
6.	Points d’améliorations.....	85
III.	La communication au sein d’une organisation .....	86
1.	Une organisation en changement .....	86
2.	Les dimensions de la communication interne .....	86
3.	L’analyse stratégique des organisations : ASO.....	89
	Conclusion.....	91
	Bibliographie.....	95
	Annexes.....	99
	Annexe 1 : première version de la fiche d’organisation des visites utilisée pendant la phase introductive.....	100
	Annexe 2 : Première version de la fiche de travail utilisée lors de la phase introductive	101
	Annexe 3 : Organisation des visites communes BeSafe BeQuality version 1 .....	105
	Annexe 4 : Fiche de travail BeQuality utilisée lors des visites communes version 1 .....	106
	Annexe 5 : Nouvelle version de l’organisation après 3 mois de lancement version 2 .....	110
	Annexe 6 : Nouvelle version de la fiche de travail après 3 mois de lancement version 2	111
	Annexe 7 : Exemple de cartographie.....	113
	Annexe 8 : Indicateur de suivi de réalisation des visites.....	114
	Annexe 9 : La brique culture qualité de la maison des opérations Merck.....	115

## Table des figures

Figure 1 : Corrélation ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 [7] .....	18
Figure 2 : Les principales caractéristiques du modèle ICH Q10 [10].....	21
Figure 3 : Principes de l'ISO 9000 [12].....	23
Figure 4 : SMQ ISO 9001 Version 2015 [11].....	24
Figure 5 : La roue de Deming[14].....	27
Figure 6 : Sources d'actions CAPA .....	32
Figure 7 : Les différentes étapes nécessaires à la réalisation d'une action corrective ou préventive. ....	34
Figure 8 : Organisation générale de l'audit interne qualité.....	36
Figure 9 : Processus de la gestion des changements .....	37
Figure 10 : Schéma du processus de l'analyse de risque [21].....	38
Figure 11 : Grilles permettant la caractérisation d'un évènement avec attribution d'un score [22] .....	40
Figure 12 : L'évaluation des risques selon la méthode HACCP [22] .....	41
Figure 13 : Processus décisionnel pour déterminer le « Critical Control Point » (CCP) [22].....	42
Figure 14 : La pyramide de l'apprentissage selon National Training Laboratories Bethel Maine[28].....	48
Figure 15 : Le modèle 70 : 20 : 10 [29] .....	49
Figure 16 : Les rôles du service AQ dans la gestion du système documentaire .....	53
Figure 17 : Pyramide documentaire[35].....	54
Figure 18 : Les 4 divisions Merck KGaA [36].....	56
Figure 19 : Vue aérienne du site de Meyzieu [36] .....	57
Figure 20 : Les différents services sur le site de Meyzieu[36].....	59
Figure 21 : Ancienne organisation du service Production .....	60
Figure 22 : Organigramme de la nouvelle organisation de Production, bâtiment B4.....	62
Figure 23 : Organigramme de la nouvelle organisation de Production, bâtiments B1, B2 et B3 .....	63
Figure 24 : Etat des lieux des écarts de l'année 2014.....	64
Figure 25 : L'outil QQQCCP appliqué à la démarche BeQuality .....	68
Figure 26 : Etapes du poste de conditionnement B4.....	70
Figure 27 : Cartographie du poste de conditionnement .....	71
Figure 28 : Diagramme de GANTT de la démarche BeQuality .....	73

Figure 29 : Communication du lancement des visites BeSafe/BeQuality .....	75
Figure 30 : Evolution de la démarche BeQuality de 2015 à 2017 .....	76
Figure 31 : Ecart selon les 5M en 2014 .....	81
Figure 32 : Ecart selon les 5M en 2015 .....	81
Figure 33 : Axes de l'Operational Excellence[35].....	82
Figure 34 : La maison des Opérations[36].....	82
Figure 35 : Les valeurs du groupe Merck [36].....	88

## Table des tableaux

Tableau 1 : Opportunités potentielles d'accroître les approches réglementaires scientifiques et risques [9].....	19
Tableau 2 : Comparaison BPF, ISO 9000 et ICH Q10 [6].....	25
Tableau 3 : Rotation des agents de maîtrise en 3*8 .....	60
Tableau 4 : Rotation des équipes d'opérateurs en 3*8 .....	61
Tableau 5 : Rotation des équipes en 5*8.....	62
Tableau 6 : Rotation des équipes 6 et 7 sur les bâtiments B1, B2 et B3 .....	63
Tableau 7 : Matrice SWOT appliquée à la démarche BeQuality .....	69
Tableau 8 : Différences en audit interne et visite BeQuality .....	72
Tableau 9 : Visites BeQuality réalisées au 1er semestre 2016.....	80
Tableau 10 : Analyse stratégique des organisations dans le cas de la démarche BeQuality..	90

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
API : Active Pharmaceutical Ingredient  
AQ : Assurance Qualité  
ARM : Accord de Reconnaissance Mutuelle  
ASO : Analyse Stratégique des Organisations  
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication  
BPS : Best Practice Sharing  
CAIC : Conducteurs d'Appareils des Industries Chimiques  
CAPA : Corrective Action Preventive Action  
CCP : Critical Control Point  
CFR : Code of Federal Regulations  
FMECA : Failure Mode Effect and Criticality Analysis  
GMP : Good Manufacturing Practice  
HACCP : Hazard Analysis and Critical Control Points  
HSE : Hygiène Sécurité et Environnement  
ICH : International Concil on Harmonization  
ISO : International Standardisation Organisation  
L&SS : Lean and Six Sigma  
OOS : Out Of Specifications  
OTC : Over The Counter  
QRM : Quality Risk Management  
RMQ : Responsable du Management de la Qualité  
RPN : Risk Priority Number  
SMQ : Système de Management de la Qualité  
SQP : Système Qualité Pharmaceutique  
SWOT : Strengths, Weaknesses, Opportunites, Threats  
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

## **Introduction**

La Qualité dans l'industrie pharmaceutique consiste à assurer que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon des normes dans l'intérêt de la santé publique. Le premier texte officiel des Bonnes Pratiques de Fabrication est le texte Américain "Current Good Manufacturing practice" (cGMP) paru au Journal officiel "Federal Register" du 20 juin 1963. En Europe, le premier guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) date lui de 1991[1].

« *L'industrie pharmaceutique des états membres de l'Union Européenne se situe à un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments* ». [2] Telle est la première phrase introductive des BPF, ouvrage de référence harmonisé pour les industries pharmaceutiques travaillant pour les marchés européens. En France, l'édition officielle des BPF établies par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) constitue le référentiel de base pour les industries du médicament et est composée de trois parties depuis 2010 :

- Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain,
- Partie II : Bonnes pratiques pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments,
- Partie III : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication

Seules les partie I relative au médicament et partie II relative aux substances actives sont opposables. La partie III est un ensemble de guides à caractère informatif, aidant à clarifier les attentes des autorités sanitaires, ceux-ci sont non opposables. Cette partie III comprend les textes des lignes directrices issues du Concile International d'Harmonisation, « International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use » ICH Q10 et ICH Q9, et le certificat d'Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM).

La réglementation des matières premières à usage pharmaceutique a beaucoup évolué au cours de ces dernières années. Elle n'imposait pas la fabrication des principes actifs par des établissements déclarés pharmaceutiques soumis aux BPF Partie I. Bon nombre d'entre eux étaient des industries chimiques autrefois soumises à des contraintes relatives à la chimie fine. A l'origine, l'ICH Q7A est le premier référentiel de bonnes pratiques destiné à toutes les industries fabriquant des substances actives, peu importe leur origine (chimique, animale, végétale ou issues des biotechnologies). En tant que texte de l'ICH, il n'était pas une

obligation réglementaire en soi. L'ICH est un processus d'harmonisation des exigences réglementaires des médicaments à usage humain. Son objectif est de développer des règles communes en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité au niveau de trois régions dans le monde : l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis d'Amérique [3]. Les lignes directrices de l'ICH sont réparties en 4 catégories : Qualité (Q), Sécurité (S), Efficacité (E) et Multidisciplinaires (M).

L'ICH Q7A a été initialement intégrée comme Annexe 18 des BPF européennes en juillet 2001, et constitue depuis octobre 2005 la partie II des BPF [1]. Ainsi, les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives sont désormais une obligation réglementaire. Soumises à ces exigences pour la fabrication des matières premières à usage pharmaceutique, les entreprises se doivent de gérer un système de management de la qualité.

Cette thèse présente la mise en place d'une démarche de formation continue qui vise à améliorer le comportement du personnel opérationnel dans un environnement soumis aux BPF partie II : un site de fabrication chimique de principes actifs pharmaceutiques. L'objectif est de démontrer comment la formation du personnel peut participer au Système du Management de la Qualité (SMQ).

Ainsi, la première partie présentera le SMQ dans l'industrie pharmaceutique. La seconde partie sera quant à elle consacrée à la formation du personnel, notamment sur les objectifs et la mise en œuvre de la démarche BeQuality, autrement dit « être qualité ».

**PARTIE A : Le Système de Management de la Qualité  
dans l'industrie pharmaceutique**

Le terme « système de management » désigne un dispositif qui permet à une entreprise, une organisation, de gérer ses processus ou ses activités, de sorte que ses produits ou services répondent aux objectifs qu'elle s'est fixés. Dans le cas d'un système de management de la qualité, les objectifs requis ont trait à la capacité à satisfaire le client.[4]

Le premier principe des BPF relatif au système qualité pharmaceutique stipule que :  
« *La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.* ». Cet objectif peut être atteint si l'entreprise possède un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé. Ce système doit inclure les concepts de bonnes pratiques de fabrication, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité avec la participation active du personnel.[5]

## **I. Le Système Qualité Pharmaceutique**

La partie III des BPF comprend la ligne directrice ICH Q10 qui définit le Système Qualité Pharmaceutique (SQP) et ses objectifs.

### **1. L'ICH Q10 et les BPF**

Initialement, la notion de système qualité pharmaceutique vient de l'ICH Q10 « Système qualité pharmaceutique ». La majeure partie du contenu de l'ICH Q10 applicable aux fabricants se retrouve au sein des exigences BPF. Dans la nouvelle version 2015/12 bis des BPF, les principes de l'ICH Q10 sont intégrés au chapitre 1 à la place de « gestion de la qualité » de la version précédente 2014/1 bis. Ce texte ICH Q10 est un complément aux ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et ICH Q9 « Management du risque qualité ». L'ICH Q8 renforce le lien entre le développement pharmaceutique et la fabrication et l'ICH Q9 agit comme un élément facilitant du Système Qualité Pharmaceutique par le management du risque [6] (*Figure 1*).

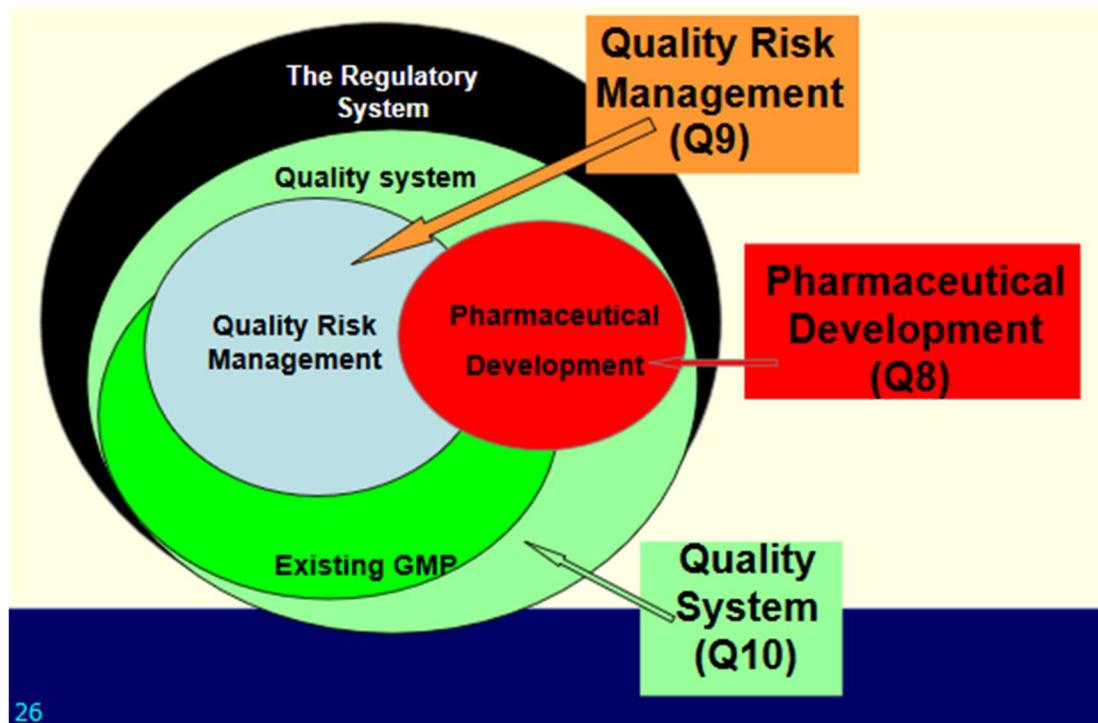


Figure 1 : Corrélation ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 [7]

L'ICH Q10 décrit un modèle pour un SQP efficace qui repose sur les concepts de qualité de l'ISO 9000 « International Standardisation Organisation » et comprend les BPF. Car en effet, la mise en place d'un SQP augmente l'assurance d'obtenir un produit de qualité. Les BPF restent dans tous les cas applicables et le texte ne crée pas de nouvelles exigences réglementaires. L'ICH Q10 est la démonstration de la collaboration et du support des autorités réglementaires auprès des industries pour un système qualité pharmaceutique performant dans le but d'avoir des médicaments de qualité à travers le monde, dans l'intérêt de la santé publique [8]. Il introduit des concepts importants tels que :

- L'amélioration continue (produits, processus et système Qualité lui-même),
- Le rôle et la responsabilité de la Direction,
- La gestion des risques Qualité et la gestion des connaissances,
- Le cycle de vie du produit, en partant du développement pharmaceutique, au transfert de technologie, puis à la fabrication pour commercialisation et jusqu'à l'arrêt du produit,
- Le management des produits sous-traités ou achetés.

Il s'applique aux substances pharmaceutiques « Active Pharmaceutical Ingredient » (API), aux médicaments, aux produits biotechnologiques et biologiques.

Associées aux BPF les lignes directrices ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 présentent des opportunités d'accroître les approches réglementaires scientifiques et la gestion des risques (Tableau 1).

Scénario	Opportunité potentielle
1. Conformité aux BPF	Conformité - Statu Quo
2. Démontrer l'efficacité du système de qualité pharmaceutique, y compris l'utilisation efficace des principes de management des risques qualité (par exemple, ICH Q9 et ICH Q10).	augmenter l'utilisation des approches risques pour les inspections réglementaires.
3. Démontrer la compréhension du produit et des processus, y compris l'utilisation efficace des principes de management des risques qualité (par exemple, ICH Q8 et ICH Q9).	faciliter l'évaluation scientifique de la qualité pharmaceutique <ul style="list-style-type: none"> <li>• permettre des approches innovantes pour la validation des processus</li> <li>• établir des mécanismes de libération en temps réel</li> </ul>
4. Démontrer l'efficacité du système de qualité pharmaceutique et la compréhension des produits et des processus, incluant l'utilisation des principes de gestion des risques Qualité (par exemple, ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10).	accroître l'utilisation des approches risque pour les inspections réglementaires ; <ul style="list-style-type: none"> <li>• faciliter l'évaluation scientifique de la qualité</li> <li>• optimiser les changements des processus post approbation pour bénéficier des innovations et de l'amélioration continue ;</li> <li>• permettre des approches novatrices pour traiter la validation ;</li> <li>• établir des mécanismes de libération en temps réel.</li> </ul>

Tableau 1 : Opportunités potentielles d'accroître les approches réglementaires scientifiques et risques [9]

## 2. Objectifs de l'ICH Q10

La mise en place de l'ICH Q10 tout au long du cycle de vie du produit entend faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer les liens entre le développement pharmaceutique et la production.

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

- Délivrer un produit conforme à ses attributs qualité en répondant aux attentes du patient, des professionnels de la santé, des autorités et des clients internes (au sein d'une même entreprise) ou externes (entre différentes entreprises).

- Etablir et maintenir un état de maîtrise (Control Strategy) pour développer et utiliser des systèmes de contrôle et de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. Ainsi, la robustesse et la répétabilité du procédé pourront être démontrées.
- Permettre et faciliter l'amélioration continue afin d'identifier et de mettre en place les améliorations appropriées concordant à la qualité du produit et des procédés toujours plus innovants, la réduction des variabilités et l'évolution du système qualité pharmaceutique. Cela s'avère être un bon moyen d'augmenter les capacités d'une entreprise pour répondre aux besoins perpétuels de qualité. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et prioriser les zones d'amélioration [9].

Le périmètre du système qualité, étendu à tout le cycle de vie du produit, induit une approche globale Principe Actif/Produit Fini pour une approche commune et cohérente quelle que soit l'origine des produits (issus de la chimie, de la biologie, ou de la biotechnologie), tout cela dans le but de consolider la connaissance scientifique (théorique) et technologique (pratique) [10].

Si l'ICH Q10 propose un périmètre étendu et une collaboration entre les entités intervenant dans le cycle de vie du produit, c'est pour rendre possible un changement majeur : la gestion de la connaissance « Knowledge Management ». Le produit et la connaissance de son procédé doivent être gérés du développement en passant par la commercialisation jusqu'au retrait du marché du médicament. Cette approche systématique pour l'acquisition, l'analyse, le stockage et la diffusion d'informations relatives aux produits, les procédés de fabrication et les composants doit être faite selon la gestion des risques « Quality Risk Management » (QRM). L'utilisation du QRM doit être systématique pour identifier et maîtriser le risque patient, mais aussi pour justifier de l'acceptation du risque résiduel exprimé lors de l'analyse. Il peut aussi être utilisé pour prioriser des zones d'amélioration continue et dans le maintien de l'état de maîtrise des procédés de l'entreprise [10]. La gestion des connaissances et des risques qualité sont des facilitateurs dans la mise en œuvre de l'ICH Q10. Ils favorisent la réalisation des trois objectifs de l'ICH Q10 en apportant les moyens nécessaires pour la prise de décisions concernant la qualité des produits (*Figure 2*).

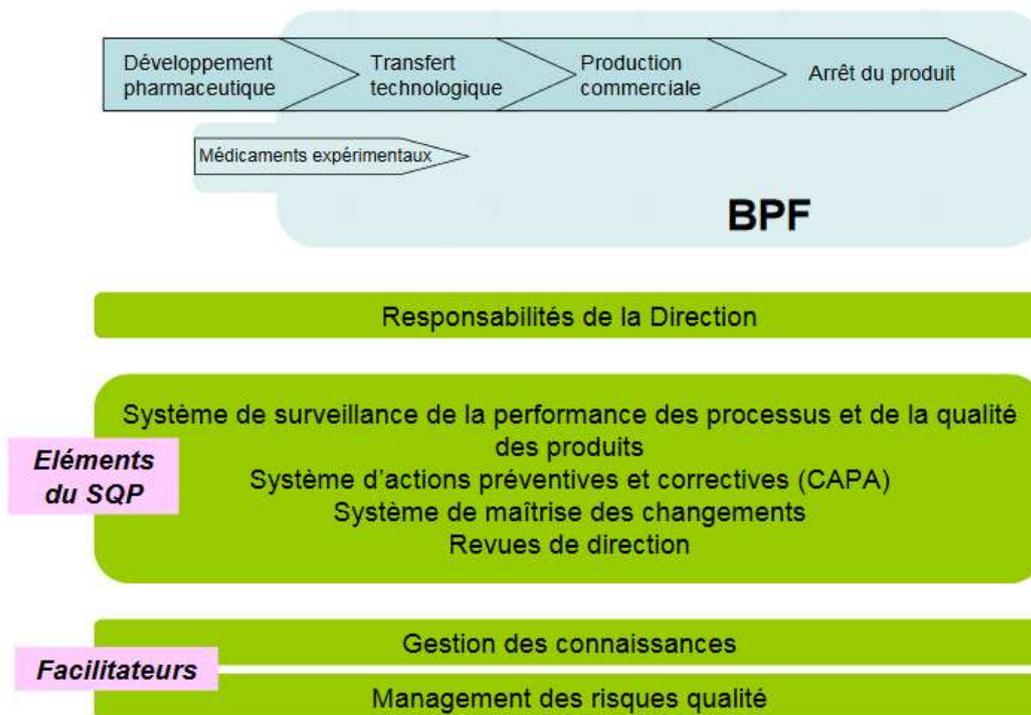


Figure 2 : Les principales caractéristiques du modèle ICH Q10 [10]

Les principales caractéristiques du modèle du Système Qualité Pharmaceutique décrit dans le texte de l'ICH Q10 couvrent l'ensemble du cycle de vie d'un produit (*Figure 2*) :

- Développement pharmaceutique : Concevoir un produit et son procédé de fabrication afin de satisfaire le niveau de performance attendu, de répondre aux besoins des patients, des professionnels de santé, et aux exigences des autorités réglementaires.
- Transfert de technologie : Transférer la connaissance sur le produit et le procédé entre le développement et la fabrication, à l'intérieur ou entre sites de fabrication pour la réalisation du produit.
- Fabrication commerciale : Être capable de fabriquer le produit, établir puis maintenir une phase de maîtrise et faciliter l'amélioration continue.
- Arrêt du produit : Gérer de manière efficace la fin de vie d'un produit (conservation des documents et des échantillons, retours d'informations...).

Les éléments décrits ci-dessous peuvent être en partie requis par les BPF. Cependant, le modèle de l'ICH Q10 a pour objectif de renforcer ces différents éléments pour ainsi promouvoir une approche qualité du produit en fonction de son cycle de vie.

Les éléments du système de qualité pharmaceutique sont les suivants :

- La performance des processus et le système de surveillance de la qualité des produits ;
- Le système d'actions correctives et préventives (CAPA) ;

- Le système de gestion des changements ;
- La revue de Direction des performances des processus et de la qualité des produits.

Le document ICH Q10 propose un système de management permettant d'orienter et de contrôler une société pharmaceutique en matière de qualité. Il introduit de façon formelle l'amélioration continue, l'engagement de la Direction, la maîtrise des modifications, la maîtrise de la connaissance et, la gestion de la qualité. Ce document se rapproche un peu plus des systèmes de management couverts par les normes ISO (Organisation internationale de normalisation) qui sont bien acceptées et permettra un maillage de la qualité plus étroit à l'avenir.

## **II. Les principes du management de la qualité selon la norme ISO 9000**

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale qui publie des normes qui couvrent la quasi-totalité des secteurs de l'industrie (technologie, agroalimentaire, agriculture, santé...).

La famille des normes ISO 9000 traite des divers aspects du management de la qualité. Elle comporte trois normes principales relatives au système de management de la qualité [11] :

- La norme ISO 9000 : 2015, *Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire*, fournit les concepts fondamentaux, les principes et le vocabulaire utilisés dans toutes les normes de la famille ISO 9000. Cette norme présente les bases essentielles à une bonne compréhension des éléments fondamentaux du management de la qualité. Elle présente aux utilisateurs les sept principes du management de la qualité (l'orientation client, le leadership, l'implication du personnel, l'approche processus, l'amélioration, la prise de décision fondée sur des preuves, et le management des relations avec les parties intéressées) ainsi que l'approche processus à suivre pour parvenir à l'amélioration continue (*Figure 3*).

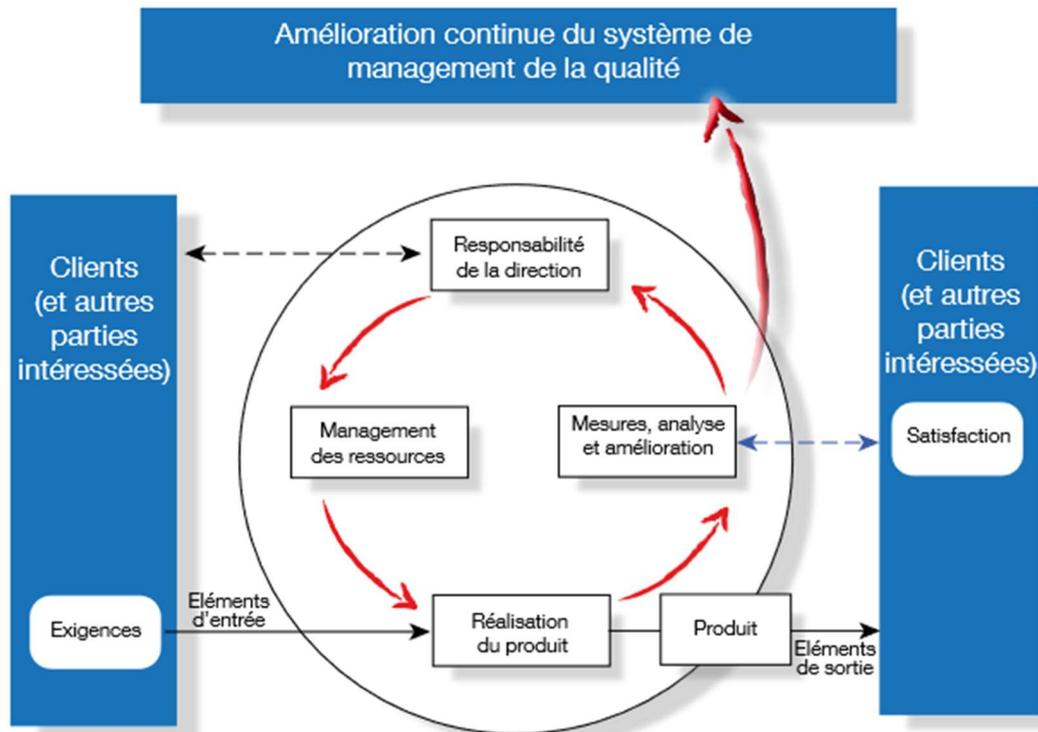


Figure 3 : Principes de l'ISO 9000 [12]

- La norme ISO 9001 : 2015, *Systèmes de management de la qualité – Exigences*, est utilisée pour mettre en place un SMQ donnant l'assurance que l'organisme est apte à fournir un produit répondant aux besoins et aux attentes des clients. Elle énonce les exigences selon lesquelles il est possible de faire certifier le SMQ d'une entreprise par un organisme extérieur. Les normes ISO appliquent une approche processus. Les processus sont considérés comme étant composés d'une ou de plusieurs activités corrélées qui exigent des ressources et une gestion pour obtenir des éléments de sortie prédéterminés. L'élément de sortie d'un processus peut constituer directement l'élément d'entrée du processus suivant et le produit final est souvent le résultat d'un réseau ou système de processus. Cette norme met l'accent sur l'approche de l'analyse de risque pour améliorer la compréhension des processus, et le rôle central que doit avoir la Direction (*Figure 4*).

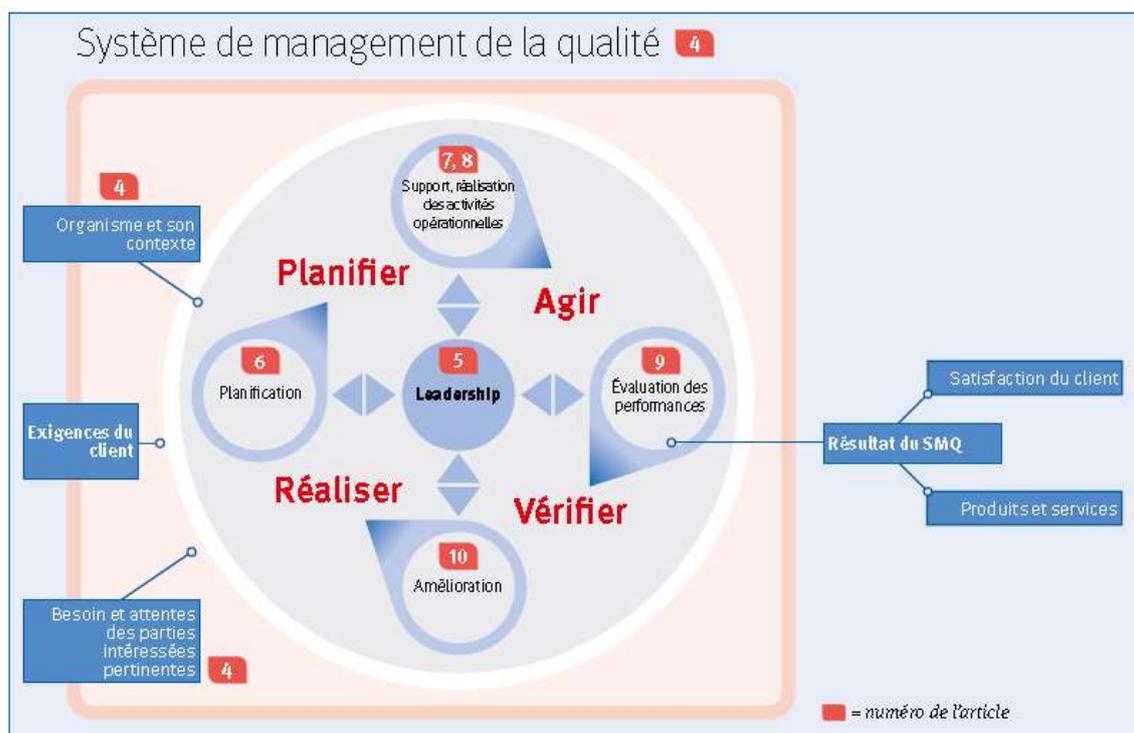


Figure 4 : SMQ ISO 9001 Version 2015 [11]

- La norme ISO 9004 : 2009, *Gestion des performances durables d'un organisme – Approche de management par la qualité*, permet d'étendre les avantages obtenus avec l'ISO 9001 à toutes les parties intéressées d'une entreprise, c'est-à-dire les employés, les fournisseurs, les partenaires et la société en général. La norme ISO 9004 donne des lignes directrices pour un éventail plus large d'objectifs de SMQ contrairement à l'ISO 9001, en particulier pour une gestion visant la réussite à long terme de l'organisme. L'ISO 9004 est recommandée à titre de guide pour les organismes dont la Direction souhaite tirer parti de l'ISO 9001 pour réaliser une amélioration systématique et continue de la performance d'ensemble. Elle n'est toutefois pas destinée à des fins de certification ou contractuelles.

Contrairement aux BPF et à l'ICH Q10 le système de normalisation ISO 9000 n'est pas propre à l'industrie pharmaceutique. Les BPF et l'ICH Q10 ne mettent pas autant l'accent sur l'importance des exigences clients et sur la satisfaction du client. La norme ISO 9000 peut s'adapter à tous types d'entreprises, pour lesquelles la démarche qualité peut s'inscrire non comme un prérequis mais comme une démarche volontaire. Le *Tableau 2* ci-après donne un comparatif entre les BPF, les ISO 9000 et le SQP selon ICH Q10 :

	BPF	ISO 9000	ICH Q10
<b>BPF</b>			
<b>Management</b>			
<b>Amélioration continue</b>			
<b>Gestion des Risques Qualité</b>			
<b>Gestion des connaissances</b>			
<b>Cycle de vie</b>			
<b>Opportunités</b>			

Points présents
Points partiellement mentionnés
Points absents

Tableau 2 : Comparaison BPF, ISO 9000 et ICH Q10 [6]

En respectant les principes relatifs au SMQ, l'entreprise démontre son aptitude à fournir régulièrement des produits qui améliorent la satisfaction des clients tout en étant conformes aux exigences légales et réglementaires applicables. Dans le cas d'une démarche volontaire de certification selon la norme ISO 9001 : 2015, 7 principes de management de la qualité sont à considérer [13].

## 1. L'orientation client

La satisfaction du client est la base même de tout système de management de la qualité. L'écoute et la compréhension de ses besoins, présents et futurs est indispensable pour satisfaire ses exigences et aller au-devant de ses attentes. L'orientation client se traduit par la mise en place d'un véritable processus de communication avec lui, une analyse prospective de ses besoins, une évaluation régulière de son niveau de satisfaction et le traitement de ses réclamations.

L'orientation « client » n'est pas un point que l'on retrouve de manière explicite dans le texte de l'ICH Q10 ni dans les BPF pour des raisons éthiques. En effet, l'industrie pharmaceutique doit répondre à des exigences pour les patients en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité qui sont régies par la réglementation. Néanmoins, l'orientation client est un principe à considérer à part entière pour ainsi permettre à l'entreprise d'assurer le maintien de sa réputation au travers de la satisfaction des autorités de santé qui délivrent l'autorisation de mise sur le marché.

## **2. Le leadership**

Dans tout système de management de la qualité, la Direction doit déterminer clairement ses orientations stratégiques et créer les conditions pour que le personnel puisse pleinement s'impliquer. Pour cela, elle doit montrer l'exemple et son réel engagement, définir des objectifs motivants et créer des valeurs partagées. Chaque fabricant doit établir, documenter et mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité qui implique la participation active de la Direction et du personnel de fabrication concerné.

L'engagement de la Direction est une notion déjà présente dans l'ICH Q10 qui va être intégrée dans les évolutions des BPF.

## **3. L'implication du personnel**

Le personnel est le cœur même d'une entreprise et donc l'un des maillons principaux pour tout système de management de la qualité. Son implication est indispensable pour qu'une entreprise puisse progresser. Il est important de faire comprendre à chacun son rôle et son importance, de le responsabiliser.

## **4. L'approche processus**

Tout système de management de la qualité nécessite une approche processus. Celle-ci consiste, entre autres, à déterminer les processus de l'entreprise, leurs interactions et des critères de surveillance. Sur cette base, il sera possible de piloter chaque processus, d'analyser leurs performances, de faire des propositions d'amélioration et de les mettre en œuvre afin de contribuer aux objectifs stratégiques de l'entreprise.

## **5. L'amélioration**

L'amélioration continue d'un système de management de la qualité consiste à augmenter la performance interne et la satisfaction des clients. Cela comprend :

- L'analyse des résultats pour identifier les pistes d'amélioration,
- L'établissement des objectifs,
- La recherche et mise en œuvre des actions d'amélioration,
- L'évaluation des résultats,
- La formalisation des changements.

Cette dynamique de recherche d'amélioration est continue pour maintenir son niveau de performance à minima, mais surtout pour progresser. Les retours d'information des clients, les audits et la revue du système de management de la qualité sont également utilisés pour identifier des opportunités d'amélioration. Le principe de l'amélioration continue est souvent représenté par un cycle d'actions, appelé "roue de Deming" ou cycle PDCA : Plan (Planifier, prévoir), Do (faire), Check (Vérifier), Act (Agir). Cette roue avance continuellement sur une pente ascendante et ne peut reculer car elle est maintenue par un socle : le système de management de la qualité (Figure 5).

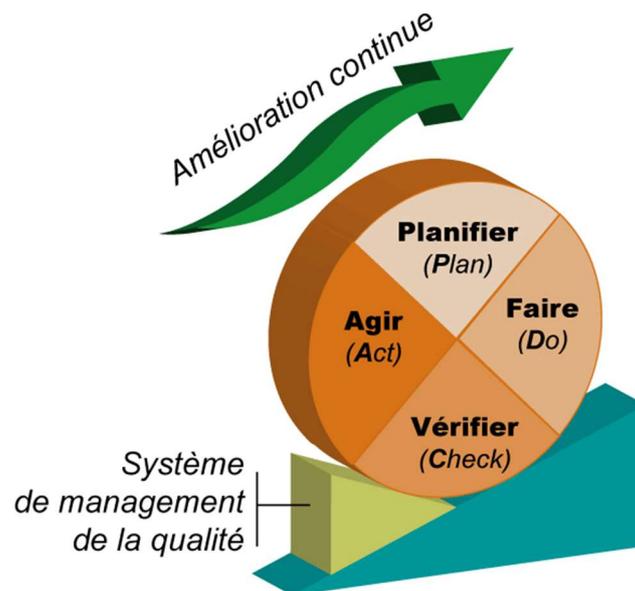


Figure 5 : La roue de Deming[14]

## 6. Prise de décision fondée sur les preuves

Pour pouvoir prendre les bonnes décisions, il faut pouvoir s'appuyer sur des informations fiables. Ces informations doivent être disponibles sous une forme permettant leur analyse et leur compréhension. Dans de nombreux cas, la mise en place d'indicateurs et tableaux de bord pertinents permet de répondre à ce besoin et facilite la prise de décision.

## 7. Management des relations avec les parties intéressées

Une entreprise et ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques permettent d'augmenter leurs capacités à créer de la valeur. Pour cela, il est nécessaire de comprendre les intérêts des partenaires, de définir clairement leurs obligations et d'évaluer régulièrement leurs performances.

### **III. Le management de la qualité au travers des piliers du SQP**

D'une manière générale, les BPF, les normes ICH et ISO définissent un certain nombre d'exigences mais ne décrivent pas comment faire pour arriver à les respecter. Cela laisse libre cours à l'entreprise de mettre en œuvre des systèmes permettant d'atteindre le niveau d'exigence requis, avec le soutien d'une Direction engagée.

#### **1. Revue qualité de la Direction (ICH Q10)**

La revue de Direction est une exigence de tout système de management. Elle doit offrir l'assurance que la performance du procédé et la qualité du produit sont présentes et maîtrisées tout au long du cycle de vie. Elle peut être envisagée, selon la taille et la complexité de l'entreprise, sous la forme d'une série de revues faites à différents niveaux de management dès lors qu'elle intègre des processus opportuns de communication et de remontée des informations relatives à des problématiques qualité appropriées à la Direction [15].

Cette revue doit inclure :

- Les résultats des inspections réglementaires et audits (client ou interne)
- La mesure de la satisfaction du client au travers des réclamations et rappels de lots
- Le fonctionnement des processus et la conformité du produit (nombre de lots produit par rapport au nombre de lots libérés)
- L'état d'avancement des actions correctives et préventives (CAPA)
- L'efficacité des changements mis en œuvre, parmi lesquels ceux issus des CAPA.
- L'état d'avancement des actions issues des revues de Direction précédentes
- Les recommandations d'amélioration

Selon l'ICH Q10, la Direction a la responsabilité de s'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place, doté des ressources nécessaires et que les rôles, les responsabilités sont définies, communiquées et mises en œuvre dans toute l'organisation. Le leadership et la participation active de la Direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux et sur tous les sites au sein de l'organisation pour le système qualité pharmaceutique[2]. Selon les BPF, cette responsabilité incombe au Pharmacien Responsable ou au Pharmacien Délégué de l'entreprise. En France, le pharmacien responsable dans l'industrie pharmaceutique a une position statutaire régie par les articles R5124-34 et R. 5124-36 du code de la santé publique. Il partage la responsabilité civile et pénale avec le dirigeant

de l'entreprise. Lorsqu'un laboratoire dispose de plusieurs sites pharmaceutiques, un pharmacien délégué assure par délégation du pharmacien responsable, la responsabilité pharmaceutique sur chaque site [16].

## **2. La gestion des écarts qualité**

On entend par écart qualité, toute déviation par rapport à une situation normale, ou dans le cas de non-respect des normes et des référentiels, des procédures et documents d'instructions ou encore des spécifications, ou tout autre évènement pouvant avoir un impact sur la qualité du produit [17].

Toute déviation doit obligatoirement donner lieu à une investigation pour trouver la cause racine à l'origine de l'écart et donc éviter sa récurrence. L'investigation doit aussi permettre de définir les impacts potentiels sur le produit afin de prendre une décision Qualité quant à la mise sur le marché du produit. Ces investigations sont menées de façon méthodique en utilisant des outils qualité (analyse de risques, QQQQCCP, 5M...) qui facilitent leur orientation dans la recherche de la cause racine.

Le suivi des différentes investigations doit être tracé tout comme les actions préventives ou correctives qui en découlent, pour justifier les décisions prises en fonction des connaissances disponibles au moment de la déviation.

Le mode de gestion des écarts qualité est propre à chaque entreprise. Sur le site de fabrication de principes actifs pharmaceutiques dont il s'agit dans cette thèse, les écarts sont gérés de la manière suivante :

- Détection et enregistrement de l'écart

La détection d'une anomalie consiste, pour tout employé à informer son responsable et le service Assurance Qualité (AQ). Il doit définir l'écart et les conditions dans lesquelles il a été découvert, les impacts éventuels, les actions immédiates mises en place et les causes identifiées. Une première évaluation de la criticité de l'écart est définie au moment de l'enregistrement par l'AQ selon les critères suivants :

- Critique : écart entraînant des conséquences possibles ou évidentes pour la santé publique  
Exemple : contamination croisée, ou contamination par un corps étranger

- Majeur : écart sans impact pour la santé publique, avec impact potentiel produit, et/ou par rapport au dossier référentiel déposé (AMM ou Drug Master File) et/ou par rapport aux BPF, et/ou pouvant conduire à une réclamation qualité

Exemple : Paramètre décrit dans le dossier réglementaire non respecté

- Mineur : écart qui n'est ni critique, ni majeur.

Exemple : Procédure obsolète présente en atelier

- Traitement proposé, actions correctrices

Après avoir constaté et enregistré l'écart, le responsable de service propose un traitement avec des actions correctrices. L'AQ définit les critères d'acceptations des actions proposées pour garantir la libération des lots.

- Suivi de réalisation

Le service en charge de la réalisation des actions correctrices définies, renseigne le suivi de la réalisation et toutes autres analyses supplémentaires qui auraient pu être nécessaires.

- Etablissement du plan d'actions correctives et préventives (CAPA)

A partir des différentes causes identifiées, le responsable du service concerné par l'écart s'engage sur des actions correctives et préventives pour éviter la récurrence de la déviation.

- Analyse des résultats et décision AQ

Enfin, l'AQ vérifie la conformité des critères d'acceptation, statue sur la criticité finale de l'écart précédemment défini lors de l'enregistrement de la déviation. L'AQ prend une décision finale sur le statut du produit ou équipement et éventuellement sur les autres lots impactés par l'écart (accepté, accepté par dérogation, à retirer, à détruire ou non applicable).

### **3. Les plans d'actions correctives et préventives**

Le système d'actions correctives et préventives CAPA est défini dans les BPF de la manière suivante : « l'entreprise pharmaceutique doit bénéficier d'un système d'actions préventives et correctrices issu des investigations sur les réclamations, les refus, les non-conformités, les rappels, les déviations, les écarts d'audits et d'inspection et les tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit » [15]. La Figure 6 présente les sources potentielles d'actions CAPA :

- Les déviations par rapport à un référentiel, un procédé, une procédure
- Les non-conformités analytiques (Out Of Specification), ou les résultats en dehors des tendances (Out Of Trends)
- Les réclamations clients
- Les audits internes et externes
- Les analyses de risques

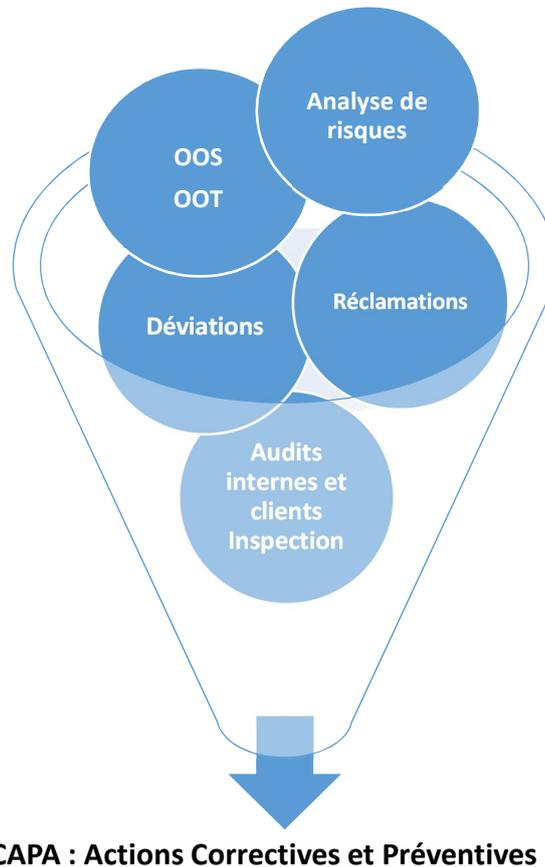


Figure 6 : Sources d'actions CAPA

Toute action corrective et/ou préventive implique :

- Une analyse de l'écart et l'identification des causes
- Une date de réalisation
- Un responsable de l'action à réaliser

On entend par action corrective toute action visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une situation indésirable. Une action préventive quant à elle vise à éliminer la cause d'une potentielle non-conformité ou d'une autre situation indésirable.

Le plan d'action CAPA est approuvé par le responsable du service concerné et le service AQ. De plus, les raisons de la mise en place d'actions correctives doivent être tracées. Une fois approuvées, les actions correctives et/ou préventives doivent être menées de manière efficace et dans les délais.

### Les étapes des CAPA :

- Etapes 1 : Le Responsable Management de la Qualité (RMQ), en association avec le responsable du service concerné recherchent les causes du problème.
- Etape 2 : Le responsable du service concerné décide de la mise en place d'une action corrective en cas d'anomalie, ou d'une action préventive si l'analyse de risque y conduit.
- Etape 3 : Une fois validée, le RMQ désigne un responsable de l'action ; la mise en place de celle-ci est formalisée dans le plan des actions correctives et préventives (délai de réalisation, intitulé de l'action etc....). La mise en place de l'action doit être documentée.
- Etape 4 : La revue de l'efficacité de l'action est consignée dans le plan des actions correctives et préventives par le RMQ, qui clôture l'action et l'archive.

Le logigramme présenté *Figure 7* résume les différentes étapes nécessaires à la détermination et à la réalisation d'une action corrective ou préventive.

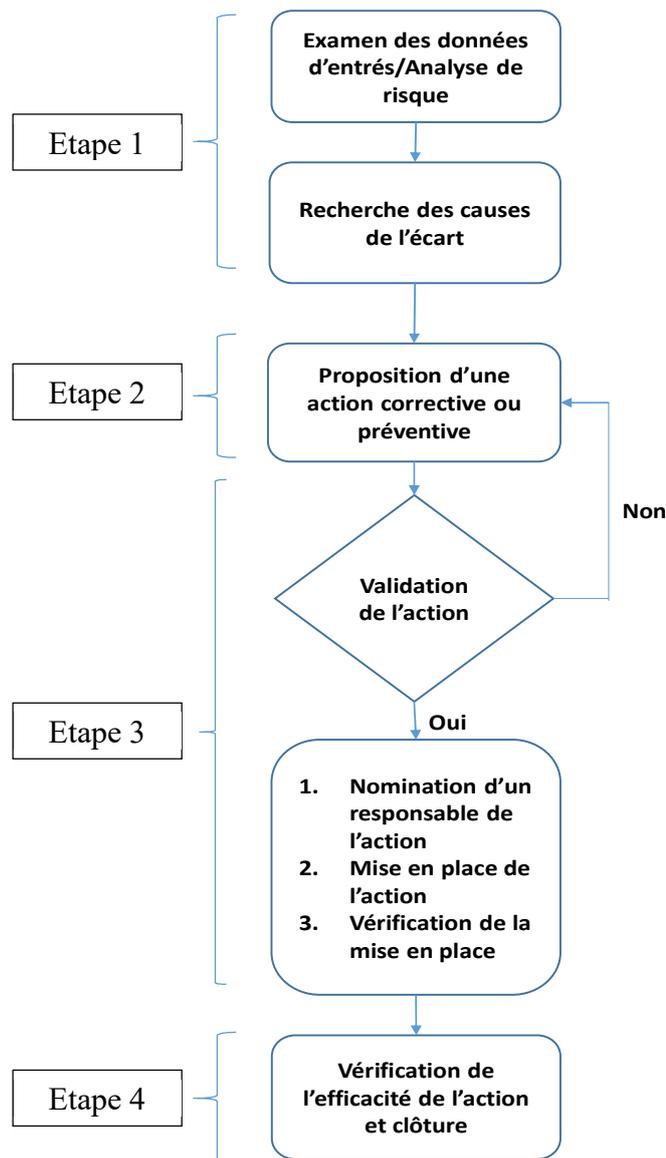


Figure 7 : Les différentes étapes nécessaires à la réalisation d'une action corrective ou préventive.

Les BPF n'abordent pas de manière explicite le sujet des actions correctives et préventives. Cependant, elles mentionnent la nécessité de revoir leur efficacité. « 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. » [2].

Le suivi de réalisation est à la charge du responsable de l'action. Tout retard doit être justifié, si l'action n'est pas réalisée, un nouveau délai doit être fixé. L'efficacité des actions peut être évaluée lors des audits internes suivants. Les revues qualité de Direction permettent quant à elles d'analyser l'état d'avancement des CAPA.

En somme, la gestion des CAPA participe grandement à l'amélioration continue, d'autant qu'elles proviennent de non-conformités avérées (déviations, OOS « out of specification », réclamations clients, audits). Les actions à mettre en place peuvent être de différentes sortes (modification de procédures, amélioration du poste de travail...) et nécessitent l'ouverture de « change control » gérés dans le cadre de la maîtrise des changements.

#### **4. Les audits internes qualité**

Aussi appelés auto inspection, les audits internes permettent de vérifier la conformité des substances actives aux principes des BPF et des référentiels définis, dans le but de maintenir un niveau du système de gestion de la qualité [18]. Ils peuvent être associés au principe d'amélioration continue.

Le plan d'audits internes est défini sur la base d'une analyse de risque. Selon les BPF, ils doivent être planifiés de telle sorte que l'ensemble des services du site (production, laboratoire de contrôle qualité, maintenance, magasin matière première, magasin produit fini...) soient audités régulièrement.

Les audits internes qualité reposent sur différents référentiels qui peuvent être :

- Des référentiels réglementaires (BPF partie I et II, le code de la santé publique les cGMP...). Il s'agit dans ce cas de lois qui doivent être obligatoirement respectées.
- Des référentiels revendiqués (les normes ISO)
- Des référentiels internes : des standards du groupe, des standards du site (des procédures internes, modes opératoires, fiches d'instructions...)

Une fois réalisé, l’audit interne donne lieu à un rapport qui relève les points à améliorer avec un niveau de criticité (critique, majeur, mineur). Des remarques peuvent ne pas avoir de niveau de criticité il s’agit alors de recommandations qui constituent une proposition d’amélioration. Un plan d’action est établi pour répondre aux remarques de l’audit interne, et donne lieu à un suivi (*Figure 8*).



*Figure 8 : Organisation générale de l'audit interne qualité*

## **5. Maîtrise des changements**

La gestion des changements est un autre point de l’amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit dans les BPF.

Sont concernés par ce système tous les changements qui impactent le secteur de la production :

- Locaux, installations, équipements, systèmes informatiques
- Les procédés de fabrication
- Les processus en lien avec le produit
- Les méthodes et les spécifications analytiques

On distingue les changements temporaires des changements permanents. Le changement temporaire est un changement lié à une situation ou un besoin exceptionnel. Les changements sont classifiés comme majeurs ou mineurs. On entend par changement majeur les changements nécessitant une information aux autorités compétentes ou nécessitant une soumission ou une notification réglementaire aux autorités de santé. Tous les autres changements qui ne sont pas classés majeurs sont donc mineurs [19].

Avant la mise en place d'un changement, il faut faire une analyse des impacts potentiels et définir un plan d'action (Figure 9). Pour ce faire, il est nécessaire de s'appuyer sur des analyses de risques.



Figure 9 : Processus de la gestion des changements

## 6. Management du risque Qualité

Défini dans la ligne directrice 20 des BPF et développé de manière explicite dans ICH Q9, le management du risque est à présent une composante importante d'un système qualité efficace. La gestion du risque qualité est le processus d'identification, d'analyse, d'évaluation, de contrôle et de revue des risques qualité, mis en place pour assurer la sécurité du produit et du patient [20].

### 6.1. Le processus de l'analyse de risque

Le processus d'analyse de risque se compose de différentes étapes, qui doivent être respectées [21] (Figure 10).

- Identification du risque : identification des dangers et dommages pouvant affecter l'objet analysé.
- Analyse du risque : évaluation des risques associés aux dangers identifiés.
- Evaluation du risque : chaque risque identifié et analysé est comparé à des critères prédéfinis afin d'établir un niveau de risque, ex : Bas, Moyen, Elevé.

Ces trois étapes font partie de l'évaluation du risque « Risk Assessment ».

- Mise sous contrôle du risque : inclut la décision d'accepter les risques (sous réserve de justification) ou de les réduire à un niveau acceptable. Cette étape donne lieu à l'ouverture de CAPA pour contrôler les risques identifiés.
- Revue périodique des risques : il est important de suivre l'évolution des risques tout au long du processus, ainsi que la pertinence de la correction éventuellement apportée.

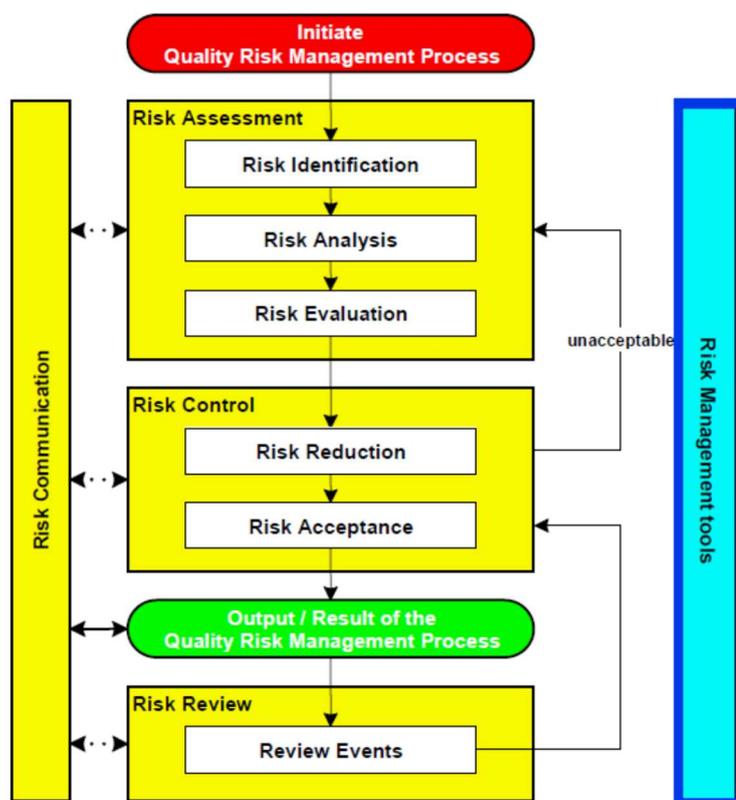


Figure 10 : Schéma du processus de l'analyse de risque [21]

La gestion du risque qualité s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Elle utilise des méthodes documentées pour réaliser les étapes du processus sur une base de connaissance actuelle portant sur l'évaluation de la probabilité, de la survenue, de la gravité et de la détectabilité du risque. Les analyses doivent être revues périodiquement, car en fonction des connaissances disponibles au moment de l'analyse, le risque peut évoluer.

Les analyses de risque doivent en fonction des sujets être conduites par une équipe pluridisciplinaire (AQ, Services techniques, Production, Contrôle Qualité...).

## 6.2. Outils spécifiques de la gestion des risques : FMECA et HACCP

Les principaux outils de la gestion des risques reconnus par les BPF et préconisés dans l'industrie pharmaceutique pour les analyses de risques sont [22] :

- Analyse de risques simplifiée : évaluation des risques pour une situation relativement simple, avec un champ limité.
- FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis) : évaluation des défaillances potentielles d'un processus ou d'un équipement, et leurs effets sur le produit ou le patient.
- HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) : est souvent utilisée pour identifier et gérer les risques associés à des dangers physiques, chimiques ou biologiques.

### 6.2.1. FMECA

La méthode FMECA est également appelée AMDEC ou « Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité ». Pour chaque étape d'un processus, il est important d'identifier :

- Les défaillances potentielles (utiliser le 5M si nécessaire)
- Les conséquences de ces défaillances
- Les causes potentielles de défaillances
- Les contrôles actuels permettant la détection de la défaillance

Pour une défaillance potentielle, le risque RPN « Risk Priority Number » est quantifié et tient compte de la sévérité « S », la probabilité d'occurrence « P » et la détectabilité « D » ( $RPN = S \times P \times D$ ).

A titre d'exemple, la *Figure 11* présente une grille pour l'évaluation des risques avec pour cible : les patients, le produit, le respect de la réglementation, la logistique. Pour chacune des cibles, le RPN est calculé et classifié :

- Acceptable pour un RPN situé entre 1 et 12
- A réduire pour un RPN situé entre 12 et 32
- Inacceptable pour un RPN situé entre 32 et 64

Cible	Sévérité (S)			
	Négligeable	Mineur	Majeur	Critique
	1	2	3	4
Patient	Sans impact	L'utilisation du produit n'entraînera probablement pas d'effet indésirable sur le patient	L'utilisation du produit peut entraîner un effet indésirable temporaire et réversible sur le patient	L'utilisation du produit entraînera un effet sérieux sur la santé du patient
Produit	Sans impact	Ecart mineur sans impact sur le produit	Ecart majeur avec impact potentiel sur le produit.	Ecart critique du produit pouvant affecter la santé du patient.
Compliance	Sans impact	Observations mineures	Observations majeures	Risque de warning letter
Product Supply	Sans impact	Retard mineur de production	Retard majeur de production	Rupture de stock

Probabilité (P)			
Improbable	Occasionnel	Probable	Récurrent
1	2	3	4
Improbable Ne s'est jamais produit	Peut se produire / sans récurrence	A de fortes chances de se produire / sans récurrence S'est déjà produit	A de fortes chances de se produire de manière récurrente

Déteçtabilité (D)			
Détection systématique	Détection fiable	Faible détection	Pas de détection
1	2	3	4
Méthode de contrôle automatisée et validée ; contrôle 100%	Existence d'un contrôle basé sur des données statistiques ou validé, avec un fort niveau de confiance	Existence d'un contrôle mais avec des données non prouvées statistiquement	Paramètre non contrôlé ou non contrôlable Détection inefficace

Figure 11 : Grilles permettant la caractérisation d'un évènement avec attribution d'un score [22]

L'équipe en charge de l'analyse identifie ensuite les actions qui doivent être mises en place, et documente leur suivi (CAPA, protocole de qualification...). Une analyse résiduelle du risque est également effectuée pour évaluer les risques subsistants.

### 6.2.2. HACCP

En pratique, l'HACCP (analyse des dangers et points critiques de contrôle) est souvent utilisée pour identifier et gérer les risques associés aux contaminations chimiques, physiques (ex : particules), et biologiques. Elle est également utile quand la connaissance du processus est suffisante pour permettre l'identification des points de contrôles critiques et facilite le monitoring des points critiques dans les procédés de fabrication.

Cette méthode comporte les étapes classiques d'une analyse de risque, à savoir la préparation, la décomposition du procédé, l'évaluation des risques, la mise en place de CAPA, et enfin la rédaction d'un rapport.

La préparation sert à définir l'objectif de l'analyse de risques, les dangers à évaluer, le procédé étudié (point initial et point final), les délais, les participants à l'étude. La cartographie permet de découper le procédé en étapes (les diagrammes ou les cartes des procédés). L'évaluation des risques permet d'identifier (*Figure 12*) :

- La situation de danger
- Le risque associé à ce danger (ex : contamination microbologique, chimique, physique (ex : particules, mélange de molécules actives, mélange de produits...))
- Les mesures préventives et/ou de contrôles déjà existants, ainsi que la documentation associée

Risk Evaluation					
<i>Evaluation des Risques</i>					
N°	Process Step <i>Etape</i>	Hazard <i>Danger</i>	Risk <i>Risque</i>	Preventive/Control measure <i>in place</i>	Document reference
		<i>"due to the fact that..."</i>	<i>"...there is a risk that..."</i>	<i>Mesure préventive et/ou de contrôle déjà en place</i>	<i>Document référence pour les mesures en place</i>

*Figure 12 : L'évaluation des risques selon la méthode HACCP [22]*

Les points critiques sont à définir, et servent de points d'appui pour la mise en place des éventuels plans CAPA. Le processus décisionnel suivant (*Figure 13*) permet de déterminer un point de contrôle critique « Critical Control Point » (CCP) pour prévenir, éliminer, ou réduire un risque à un niveau acceptable.

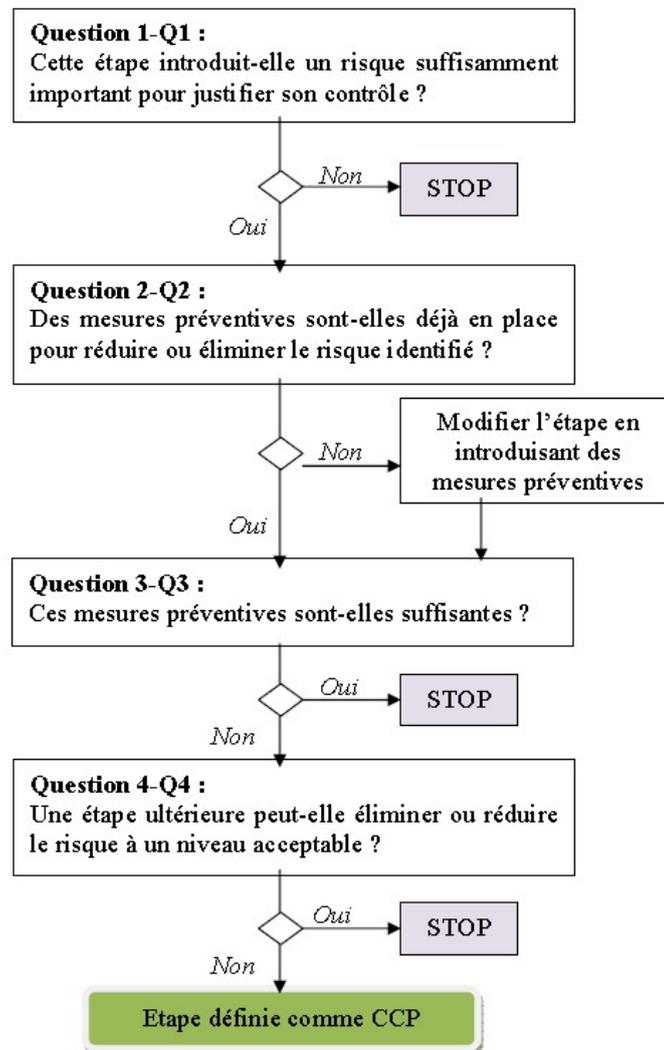


Figure 13 : Processus décisionnel pour déterminer le « Critical Control Point » (CCP) [22]

Il est important de déterminer un ou plusieurs paramètres de contrôle et de tolérance, pour les points critiques définis. En effet, lorsqu'un CCP est identifié, il convient de définir :

- Quel est le paramètre à contrôler (pH, particules...)
- Quelles sont les limites (spécifications)
- Le rationnel ayant abouti au choix de ces limites

Les CAPA déterminées dans l'analyse HACCP doivent être mises en place avec définition des livrables, des responsables et des délais. Enfin, un rapport est rédigé par une équipe pluridisciplinaire, reprenant les différentes phases précédemment détaillées.

Pour atteindre un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments, l'industrie pharmaceutique doit gérer ses processus et activités de manière à être conforme aux exigences de qualité, sécurité et efficacité. Ceci passe inévitablement par un personnel qui doit être en nombre suffisant et formé aux différentes tâches qui lui incombent, dans le respect des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique.

## **PARTIE B : La formation et la démarche BeQuality**

La formation du personnel de l'industrie pharmaceutique est une exigence légale du code du travail, et est aussi requise dans le code de la santé publique et les BPF. Les entreprises pharmaceutiques doivent mettre en œuvre un certain nombre de moyens pour répondre à la réglementation en termes de formations initiale et continue.

Pour répondre au besoin de formation continue aux BPF la démarche BeQuality a été mise en place sur un site de fabrication de principes actifs pharmaceutiques.

## **I. La formation**

La formation du personnel est une exigence qui présente également des enjeux pour les entreprises. Dans l'industrie pharmaceutique, ces enjeux sont d'autant plus grands qu'ils concernent la qualité des médicaments fabriqués.

### **1. Une exigence légale régie par le droit du travail**

La formation est une obligation légale depuis le 16 juillet 1971 avec la loi n°71-575 (annexe 1) du code du travail :

*Art. 1er. « La formation professionnelle permanente constitue une obligation nationale. Elle comporte une formation initiale et des formations ultérieures destinées aux adultes et aux jeunes déjà engagés dans la vie active ou qui s'y engagent. Ces formations ultérieures constituent la formation professionnelle continue »[23].*

La formation professionnelle comporte donc deux composantes :

- une formation initiale,
- une formation continue.

#### **1.1. La formation initiale**

La formation initiale est l'ensemble des connaissances acquises, en principe avant l'entrée dans la vie active. Elle peut comprendre des enseignements généraux et, dans certains cas, de la formation professionnelle.

En entreprise, la formation initiale débute avec toute nouvelle arrivée de personnel ; elle consiste à le former aux activités inhérentes à son poste de travail [24].

## 1.2. La formation continue

L'article L900-1 du code du travail stipule que :

« La formation professionnelle continue fait partie de l'éducation permanente. Elle a pour objet de permettre l'adaptation des travailleurs au changement des techniques et des conditions de travail, de favoriser leur promotion sociale par l'accès aux différents niveaux de la culture et de la qualification professionnelle et leur contribution au développement culturel, économique et social. » [25]

La formation continue est un processus d'amélioration, au-delà de la formation initiale, des connaissances, des savoir-faire, de la culture et des compétences personnelles ou professionnelles. Comme toute entreprise, l'industrie pharmaceutique assure la gestion du personnel et le développement des compétences.

## **2. Les enjeux de la formation pour les entreprises**

Le début du XXI<sup>e</sup> siècle se caractérise par la rapidité et la diversité des changements survenus sur toutes les composantes de l'environnement des entreprises (l'évolution des marchés, de la concurrence, des technologies et de la législation). Elles ont été contraintes à revoir et à repenser leurs stratégies pour garantir leur pérennité. Les avances procurées par la technologie, la finance ou les nouveaux marchés deviennent plus facilement accessibles aux concurrents. L'optimisation des ressources et leur qualité sont désormais considérées comme des facteurs de succès et une source sûre de différenciation. L'entreprise doit, dans son intérêt, intégrer la formation dans sa stratégie. Elle doit l'inclure dans un processus méthodique, organisé et permanent. L'entreprise se transforme en un véritable « milieu de formation », une stratégie volontaire pour la poursuite de ses objectifs. De plus, l'obsolescence des connaissances est devenue particulièrement rapide et demande un recyclage permanent pour pouvoir exercer efficacement son métier [26].

## 2.1. Les objectifs de la formation

Les objectifs en termes de formation sont issus d'un triple besoin [26] :

- La contribution à la réalisation d'une évolution dans l'entreprise, pour accéder à un emploi plus qualifié. La formation est un moyen de promotion sociale.
- L'amélioration de la productivité pour assurer la compétitivité de l'entreprise face à la concurrence et maintenir son image de marque.
- L'adaptation des travailleurs aux évolutions des modes d'organisation, des techniques, et des outils de travail, notamment l'émergence des systèmes informatisés par exemple.

Ce sont à la fois des motifs économiques, des raisons sociales et des considérations personnelles qui justifient l'importance de la formation dans les entreprises, sa mise en place et sa généralisation.

## 2.2. Les types de formations

Selon leurs objectifs, il faut distinguer plusieurs types de formations [26] :

- L'adaptation ou le perfectionnement a pour objectif d'améliorer les connaissances et les compétences d'une personne disposant déjà d'une qualification dans laquelle apparaissent des lacunes, manque de maîtrise des connaissances classiques ou ignorance des progrès techniques.
- La promotion professionnelle permet l'acquisition d'une qualification plus élevée et le changement de métier.
- La prévention prépare à un changement d'emploi dans la perspective d'une restructuration de l'entreprise ou d'un changement technique.
- La conversion concerne les salariés dont l'emploi est menacé ou supprimé afin de les préparer à un nouvel emploi fondé sur une qualification différente de celle qu'ils possédaient initialement.

## 2.3. Les outils de formation en entreprise

### 2.3.1. La formation formelle et informelle

De nos jours, la formation fait partie intégrante du travail de tout employé. La pyramide de l'apprentissage dressée par l'organisation internationale à but non lucratif leader dans le domaine de l'apprentissage et du développement « National Training Laboratories Bethel Maine » NTL met en avant les capacités cognitives du cerveau à retenir des informations selon le type de formation et ainsi adapter les outils pédagogiques pour une meilleure efficacité [27].

On distingue :

- Les outils de formation formelle (traditionnelle) : conférence ou enseignement magistral, lecture, audiovisuel, démonstration pour lesquels l'apprentissage est passif avec un taux moyen de rétention des informations inférieur à 30%.
- Les outils de formation informelle (différenciée) : discussion en groupe, exercice pratique, enseigner aux autres ...) pour lesquels, l'apprentissage est actif avec un taux moyen de rétention supérieur à 30% (Figure 14).

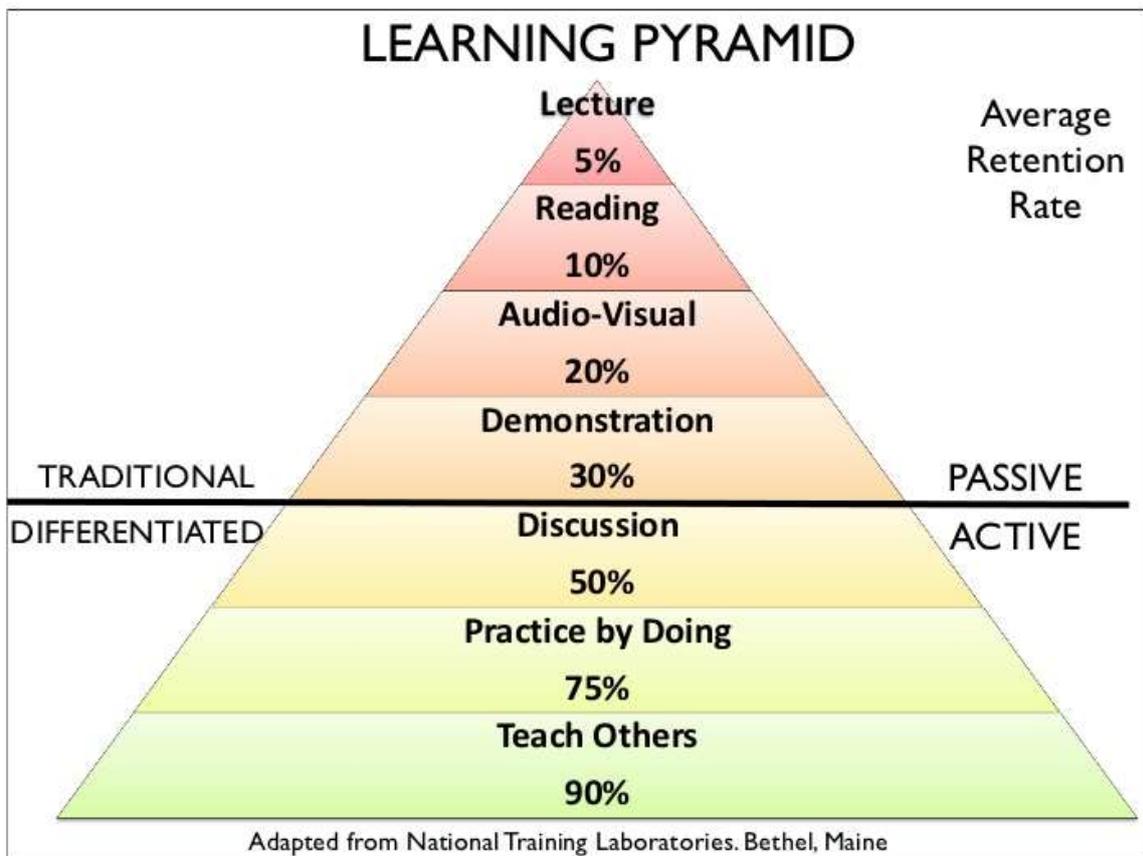


Figure 14 : La pyramide de l'apprentissage selon National Training Laboratories Bethel Maine[28]

Les recherches réalisées ces dernières années démontrent que la majorité des compétences professionnelles sont acquises de manière informelle. Entre 70% et 80% de l'apprentissage se fait de manière active [29].

### 2.3.2. Le modèle 70 : 20 : 10

Le modèle 70 : 20 : 10 est issu de travaux de recherches et d'enquêtes qui démontrent que les adultes acquièrent plus de compétences professionnelles dans leur environnement de travail que dans des cours théoriques. Morgan McCall, Professeur de Management et Organisation et ses collègues du « Center for Creative Leadership » ont formalisé ce modèle au terme d'une étude réalisée auprès d'un panel de managers expérimentés. Ces derniers déclaraient que leurs compétences provenaient à 70 % de missions, pour 20 % d'échanges (notamment avec leur supérieur hiérarchique) et 10 % par le biais de formations et de leurs lectures. Au total, 90% de l'apprentissage se faisait par l'expérience (Experimental learning and development) [29] (Figure 15).

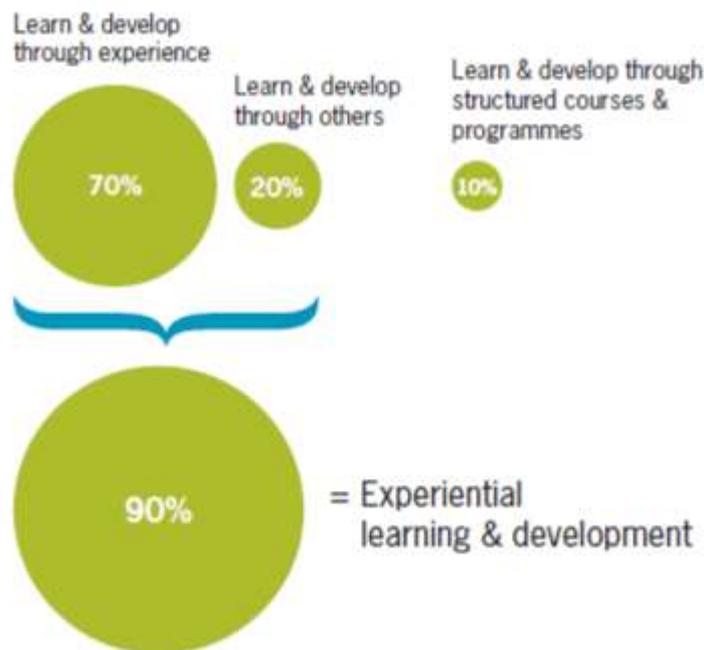


Figure 15 : Le modèle 70 : 20 : 10 [29]

### 3. La formation du personnel dans l'industrie pharmaceutique

#### 3.1. Les exigences BPF de la formation du personnel

Les BPF parties I et II consacrent une large partie à la formation du personnel.

« La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer, sur chaque site de fabrication, d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée. » [30]. La fabrication des intermédiaires et des substances actives doit être réalisée et supervisée par du personnel qualifié en nombre suffisant, ayant une formation initiale, une formation complémentaire et / ou une expérience appropriée. Les responsabilités de toutes les personnes engagées dans la fabrication des intermédiaires et des substances actives doivent être spécifiées par écrit. Des formations doivent être régulièrement dispensées par des personnes qualifiées et doivent au minimum couvrir les opérations spécifiques que réalisent les employés et les BPF. » [31].

Ce texte présente clairement l'importance qui doit être donnée à la formation du personnel pour maîtriser la qualité des produits fabriqués aussi bien pour le médicament que le principe actif. L'API est tout aussi important que le médicament sous sa forme pharmaceutique (comprimé, gélules, sirop...) car c'est lui qui possède l'activité thérapeutique.

Le second chapitre du guide des BPF partie I aborde au cours de différents paragraphes les points essentiels sur la formation :

2.8. Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation, dont l'efficacité est vérifiée, comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication et, le cas échéant, les exigences particulières pour la fabrication des médicaments expérimentaux. Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de

contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.

2.9. A côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le chef de production, soit par le chef du contrôle de la qualité. Les procès-verbaux des séances de formation doivent être conservés.

2.10. Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple les zones d'atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.

2.12 Le concept d'Assurance de la Qualité et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en œuvre doivent être discutés en détail au cours de séances de formation.

L'industrie pharmaceutique doit donc en matière de formation :

- donner une formation initiale à son personnel puis entretenir cette formation par une formation continue et une réévaluation périodique,
- former son personnel aux aspects théoriques et pratiques des BPF,
- former son personnel sur les aspects théoriques et pratiques de l'assurance qualité,
- procéder à une évaluation en fin de formation pour évaluer de son efficacité,
- habiliter son personnel aux tâches critiques à haut risque de contamination.

L'organisation générale de la formation dans les entreprises pharmaceutiques varie selon les catégories de personnel (cadres, agents de maîtrise, opérateurs), mais présente des tendances communes. On retrouve généralement deux types de formation :

1. La formation technique à un poste de travail pour les opérateurs, y compris les mises à jour des compétences incluant les BPF.

Il s'agit de l'habilitation aux tâches critiques par exemple. Cette formation technique des opérateurs comprend plusieurs apprentissages de base : les règlements de l'entreprise, le fonctionnement des différents départements, les mesures de santé sécurité, la façon de se vêtir ou de se déplacer, les codes d'hygiène ainsi qu'une sensibilisation aux BPF. Par la suite, elle aborde plus particulièrement le processus de fabrication en s'intéressant aux spécificités des tâches à accomplir, au maniement des appareils, à l'application stricte des normes de qualité et à la maîtrise des BPF. En raison de l'évolution constante des normes de qualité, les employés sont appelés à participer de façon récurrente à de courtes formations de rappel et de mise à jour des connaissances sur les BPF.[32]

2. La formation du personnel d'encadrement aux notions de communication, gestion des priorités, résolution de conflits, planification stratégique, comptabilité, marketing ou encore gestion du personnel.

En France, depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2013, le Développement professionnel en continu (DPC) est une obligation pour l'ensemble des personnels de santé médicaux et paramédicaux. Le développement professionnel continu (DPC) a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients par les professionnels de santé. Acteurs essentiels de la « chaîne pharmaceutique » les pharmaciens engagent leur responsabilité tout au long de la vie du médicament (recherche, production, distribution, dispensation en ville et en établissements de santé). Ils veillent à sa sécurité, sa qualité ainsi qu'à son bon usage. Ce n'est donc que dotés d'une solide formation initiale constamment mise à jour, que les pharmaciens sont en accord avec leurs missions. Ils suivent les progrès scientifiques ainsi que les évolutions législatives et réglementaires de manière permanente. Le nouveau dispositif de développement professionnel continu (DPC) garantit aux patients d'être face à des pharmaciens formés et compétents. Ce dispositif s'adresse à tous les pharmaciens en exercice, quels que soient leur métier et est contrôlé par le l'Ordre des pharmaciens [33]. Chaque établissement est tenu de prendre les dispositions nécessaires au respect de cette obligation [34].

### 3.2. Formation du nouvel embauché aux BPF

Tout nouvel embauché dans un établissement pharmaceutique doit être formé aux BPF dès son arrivée sur le site. Cette formation définie en premier lieu le champ d'application des BPF dans l'entreprise. Elle présente le flux des produits fabriqués ainsi que les rôles du service AQ dans la gestion du système documentaire (*Figure 16*).

Elle permet de présenter les différents risques qui peuvent être rencontrés : les contaminations, les oublis, les confusions, le risque d'erreur.

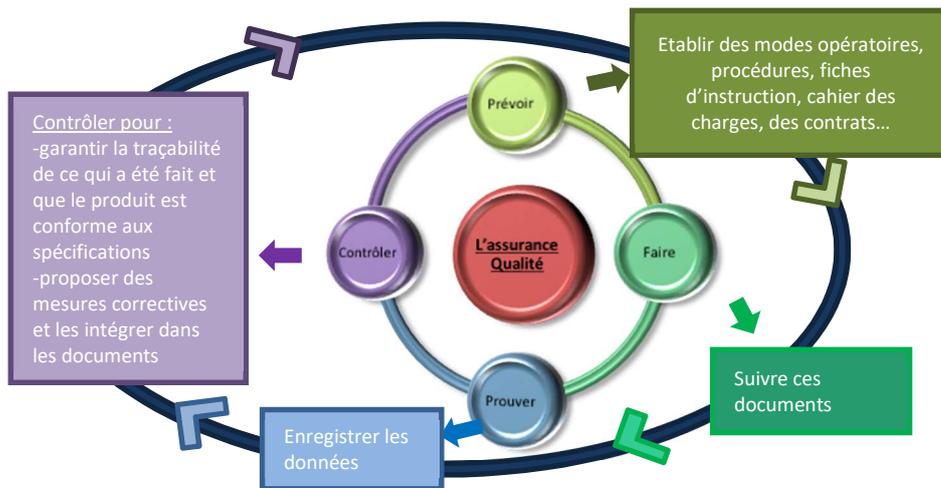


Figure 16 : Les rôles du service AQ dans la gestion du système documentaire

- Les contaminations

Les différentes sources et vecteurs de contamination potentielle sont définis, et les exigences BPF sont présentées notamment pour :

- La protection du produit et de son environnement
- Le nettoyage et la propreté
- L'hygiène
- Les conditions de stockage
- Les conditions de manipulation
- Les règles d'habillement et le flux des personnes et des matières sont expliqués pour le travail en zones à atmosphère contrôlée.

- Les oublis

Il est important de suivre les procédures et de garder des traces écrites de toute opération pour éviter le risque d'oubli. Le système documentaire est structuré comme une pyramide, avec au sommet des documents du domaine de la politique qualité (manuel qualité) et à la base des enregistrements (Figure 17).

Les règles d'enregistrement et de corrections dans la documentation BPF sont également définies.

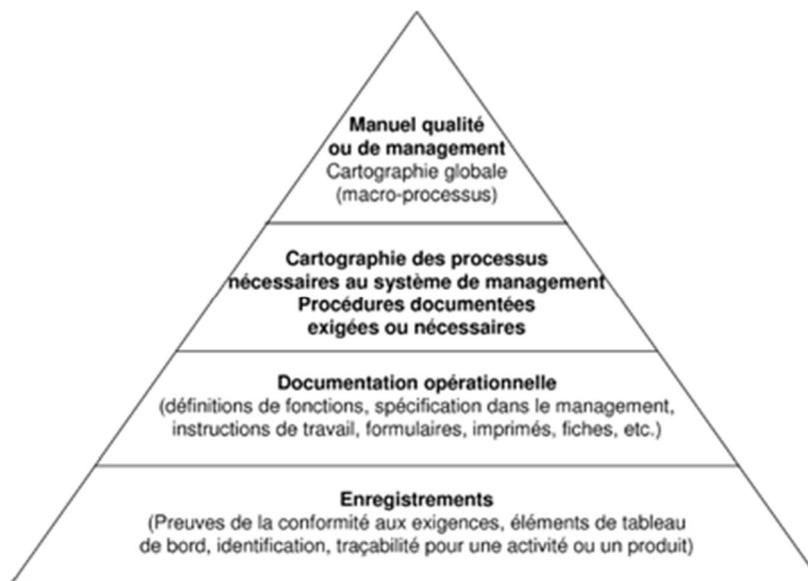


Figure 17 : Pyramide documentaire[35]

- Les confusions

Sont présentées dans cette partie les exigences BPF concernant les règles d'identification et d'étiquetage (documentation, matières premières, article de conditionnement, produit fini, matériel de production...).

- Les erreurs

Pour limiter le risque d'erreurs humaines, l'importance des doubles contrôles et la remontée d'information sont expliquées pour s'assurer à tout moment qu'aucune erreur n'a été commise.

### 3.3. Formation annuelle aux BPF

Réaliser des formations annuelles a pour objet de maintenir le niveau de connaissance. Elles comprennent :

- Les risques dans les activités de production,
- La maîtrise des 5M (Main d'œuvre, Milieu, Matériel, Méthode, Matière),
- Et une introduction au management de la qualité au travers de la gestion des écarts, gestion des modifications, les CAPA et la maîtrise du changement.

Une évaluation est réalisée au terme de la formation. Elle est considérée comme réussie selon un ratio de bonnes réponses (75%-100% selon l'entreprise). Le cas échéant, l'employé est revu lors d'un entretien de manière à s'assurer de la bonne compréhension des BPF.

Associées aux formations initiales et annuelles aux BPF, et dans l'objectif de maintenir une formation continue, des visites qualité ont été établies sur le site de fabrication de principes actifs qui constitue l'environnement BPF de cette thèse.

## **II. La mise en place de visites qualité sur un site de fabrication de principes actifs : la démarche BeQuality**

La démarche BeQuality a été déployée sur le site de Merck santé à Meyzieu en région lyonnaise en 2015. Son implémentation s'est faite progressivement de la définition de la démarche jusque dans la réalisation des visites qualité en routine.

### **1. Le contexte**

#### **1.1. L'entreprise**

Merck KGaA est une entreprise allemande fondée en 1668, ce qui fait de cette entité l'entreprise pharmaceutique et chimique la plus ancienne au monde. La production à l'échelle industrielle s'est faite en 1827 et l'expansion de l'entreprise a notamment permis la création d'une filiale aux Etats-Unis dénommée Merck & Co en 1891. A l'échelle mondiale le groupe Merck est présent dans 66 pays.

En raison des tensions politiques générées lors de la première guerre mondiale, la filiale américaine Merck & Co. devient autonome en 1917, et le demeure toujours à l'heure actuelle. Aujourd'hui, Merck KGaA l'allemand est connu sous le nom EMD au Canada et aux Etats-Unis et préserve le nom Merck dans le reste du monde.

Merck KGaA possède au total quatre divisions, parmi lesquelles (*Figure 18*) :

- **Merck Serono** : commercialise des médicaments de prescription innovants d'origine chimique et biotechnologique. L'accent est mis sur des domaines thérapeutiques hautement spécialisés tels que les maladies neurodégénératives, l'oncologie, la fertilité, l'endocrinologie et la rhumatologie. C'est la division la plus importante dont le siège social se trouve à Darmstadt, en Allemagne.
- **Consumer Health** : offre des produits OTC « Over The Counter » de haute qualité et spécialisés dans la santé de la femme et de l'enfant, dans le traitement de la toux et du rhume ainsi que dans les compléments alimentaires pour la forme et la vitalité.
- **Merck Performance Materials** : propose des matériaux innovants et des technologies avancées au grand public comme l'électronique, l'éclairage, les imprimeries, les plastiques et les industries cosmétiques. Les produits leaders du marché sont notamment les cristaux liquides, utilisés pour les écrans LCD (Liquid-Crystal Display) et les pigments utilisés dans les produits cosmétiques ou dans les peintures automobiles.
- **Merck Millipore** : propose des solutions permettant aux scientifiques de mener des recherches de manière plus facile, plus efficace et plus économique. Avec une gamme de plus de 40.000 produits, Merck Millipore est l'un des trois principaux fournisseurs d'outils à l'industrie des sciences biotechnologiques (exemple : cellules souches, anticorps et réactifs).



Figure 18 : Les 4 divisions Merck KGaA [36]

Le site de Merck Santé Meyzieu (*Figure 19*) regroupe deux activités totalement indépendantes : la production chimique d'API et la distribution pharmaceutique spécialisée dans les produits OTC. Le site consacre ses activités de production aux produits suivants :

- Metformine HCl (standard)
- Metformine HCl + 0,5% Stéarate de Magnésium
- Naftidrofuryl oxalate
- Acamprosate calcique
- Fluindione
- Nitrofurantoïne macrocristaux

La metformine représente 90% de l'activité de production avec plus de 4200 tonnes produites en 2015 et mobilise près de 50% de la main d'œuvre.

La metformine et le naftidrofuryl ont chacun un bâtiment entièrement dédié à leur production respectivement les bâtiments B4 et B3. Les autres API sont produits avec des équipements dédiés dans deux bâtiments multi produits B1 et B2.

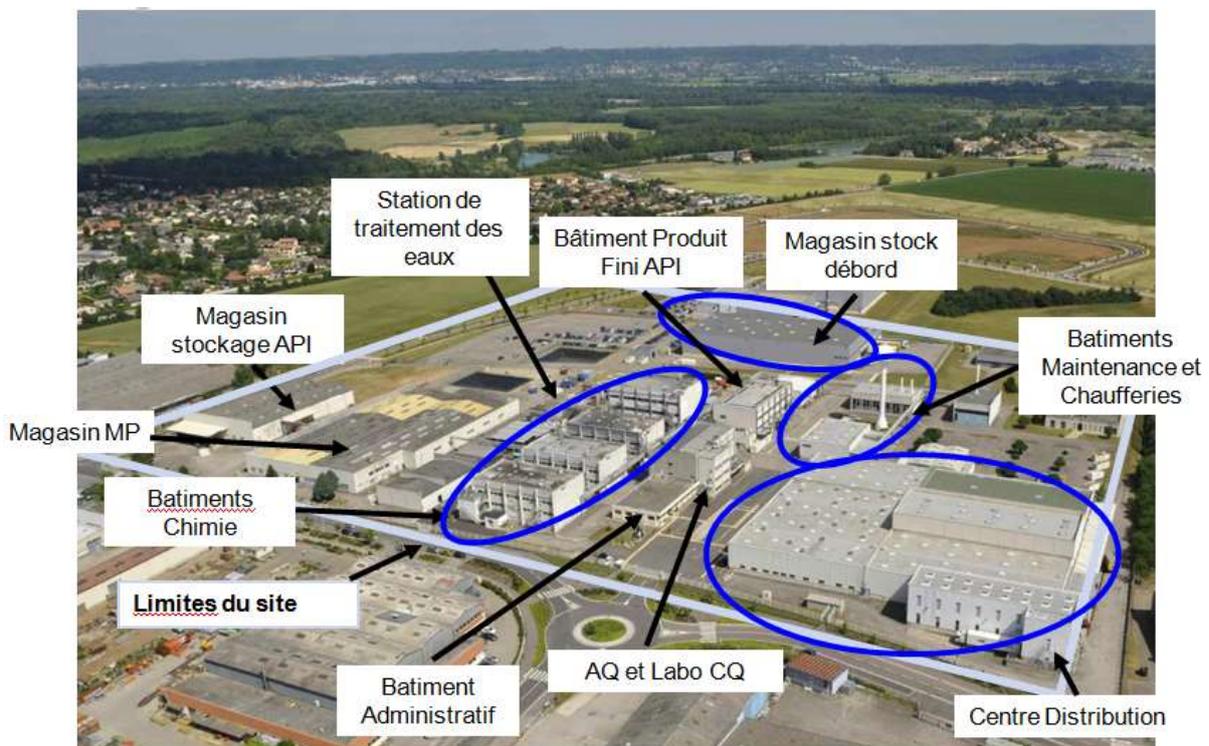


Figure 19 : Vue aérienne du site de Meyzieu [36]

Le site comprend également :

- Un bâtiment de finition des API, B81 où sont réalisés le séchage, le broyage et le conditionnement des principes actifs fabriqués dans les ateliers de production
- Deux magasins pour le stockage des matières premières et des produits finis (principes actifs)
- Un laboratoire support développement de production en parallèle du laboratoire de contrôle. Il est en charge de la résolution de problèmes de production (matériel, procédé...), de l'agrément des nouveaux fournisseurs de matières premières, et de l'amélioration des procédés en productivité, sécurité, faisabilité et qualité
- Un service technique (maintenance)
- Un service Hygiène Sécurité Environnement (HSE)
- Un service Excellence Opérationnelle (amélioration continue)
- Un service administratif (Restaurant, Achats, Secrétariat, Ressources Humaines)
- Un service Qualité constitué de trois départements :
  - Le laboratoire de contrôle qui analyse les matières premières, les produits semi-ouvrés, les articles de conditionnement et les produits finis
  - Le département compliance réglementaire en charge de la rédaction des dossiers déposés auprès des autorités et de la relation réglementaire avec les clients

Le département AQ qui est garant de la qualité des API fabriqués sur le site et s'assure du respect des exigences réglementaires (BPF, 21 CFR « Code of Federal Regulations », ICHQ7) au travers d'un système de management de la qualité bien défini. L'Assurance Qualité est en charge du contrôle et de la libération des lots de produits finis (à savoir les API). Ce département concentre 4 activités principales :

- La qualité production avec le contrôle des dossiers et la libération des lots de principes actifs
- La qualité fournisseur en charge de l'évaluation et la gestion des fournisseurs de matières premières et articles de conditionnement
- La gestion des changements et la qualification-validation des installations et procédés
- La gestion du système qualité basé sur la gestion des documents et sur la formation pour garantir l'application des BPF

## 1.2. L'organisation de la production chimique

La mission de la production chimique est de produire des principes actifs pour les clients internes (autres sites du groupe Merck) et externes selon des référentiels qualité, des délais et aux meilleurs coûts. Chacun des services de l'usine contribue au fonctionnement de ce processus (*Figure 20*).

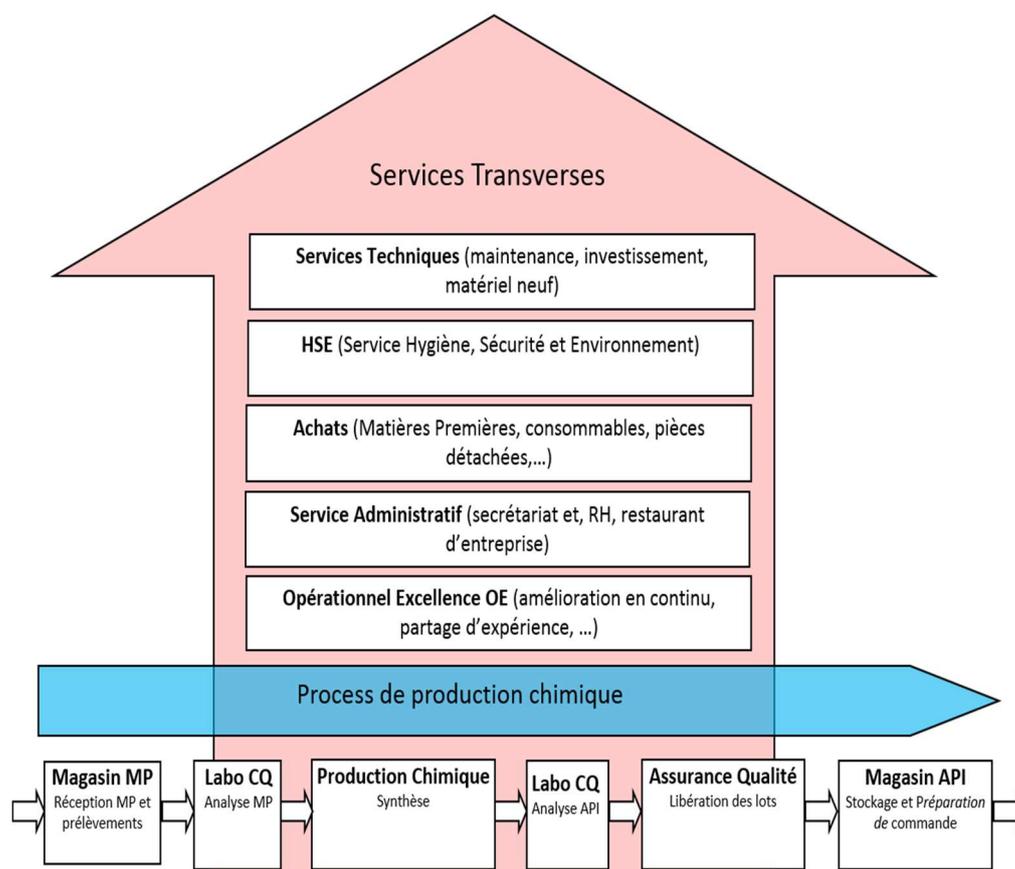


Figure 20 : Les différents services sur le site de Meyzieu[36]

### a) Ancienne organisation

Jusqu'à mi-septembre 2015, les opérateurs et agents de maîtrise (AM) de production chimique fonctionnaient selon un rythme de travail en 3×8, du lundi matin au samedi soir sur l'ensemble des bâtiments avec des responsables de production en journée (*Figure 21*).

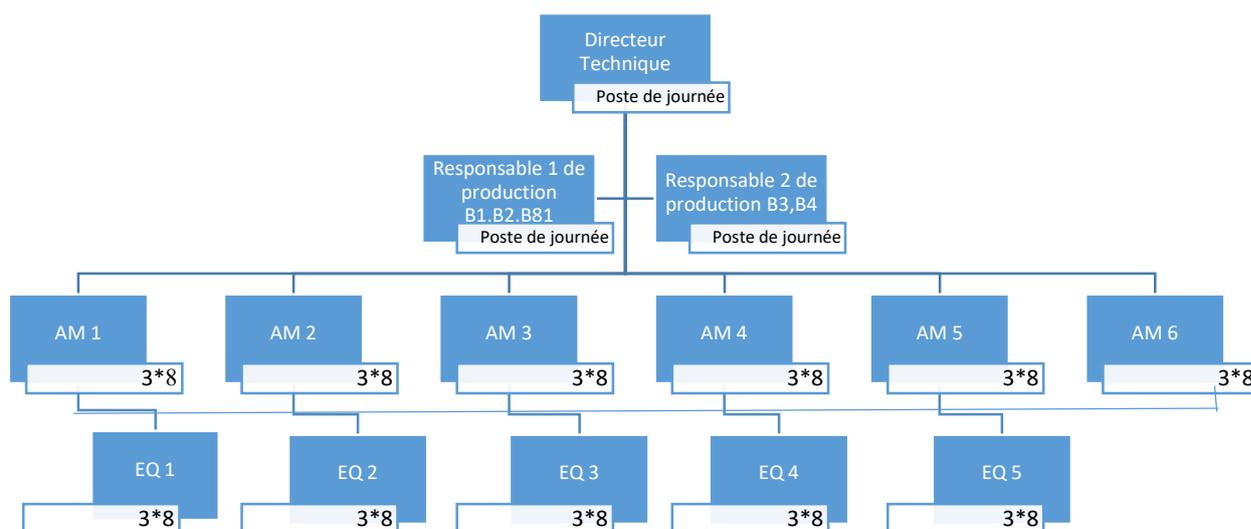


Figure 21 : Ancienne organisation du service Production

Le travail en 3×8 est un système d'organisation d'horaires postés qui consiste à faire tourner par roulement de huit heures consécutives trois équipes sur un même poste, afin d'assurer un fonctionnement continu sur les 24 h d'une journée, sauf le week-end (Tableau 3).

- 06 h - 14 h : poste du matin M
- 14 h - 22 h : poste d'après-midi S
- 22 h - 06 h : poste de nuit N

On parle alors de l'équipe de nuit, de l'équipe du matin et de l'équipe de l'après-midi.

Semaine	AM1	AM2	AM3	AM4	AM5	AM6
1	N	S	M	S	M	S
2	S	N	S	M	S	M
3	M	S	N	S	M	S
4	S	M	S	N	S	M
5	M	S	M	S	N	S
6	S	M	S	M	S	N
7	N	S	M	S	M	S
8	S	N	S	M	S	M
9	M	S	N	S	M	S
10	S	M	S	N	S	M
11	M	S	M	S	N	S
12	S	M	S	M	S	N
13	N	S	M	S	M	S

Tableau 3 : Rotation des agents de maîtrise en 3\*8

Semaine	EQ1	EQ2	EQ3	EQ4	EQ5
1	N	M	S	M	S
2	S	N	M	S	M
3	M	S	N	M	S
4	S	M	S	N	M
5	M	S	M	S	N
6	N	M	S	M	S
7	S	N	M	S	M
8	M	S	N	M	S
9	S	M	S	N	M
10	M	S	M	S	N
11	N	M	S	M	S
12	S	N	M	S	M
13	M	S	N	M	S

Tableau 4 : Rotation des équipes d'opérateurs en 3\*8

Dans cette organisation (*Figure 21*) les agents de maîtrise n'avaient pas d'équipe qui leur était attribuée. Une équipe était constituée de 6 conducteurs d'appareils des industries chimiques (CAIC). Les 5 équipes avaient une rotation différente de celle des 6 agents de maîtrise. En somme, un agent de maîtrise avait une rotation de une semaine de nuit toutes les 6 semaines alors que les CAIC avaient une semaine de nuit toutes les 5 semaines (*Tableaux 3 et 4*). Aussi, les agents de maîtrise et CAIC étaient polyvalents et assuraient des rotations sur tous les bâtiments de production.

#### b) Nouvelle organisation

Depuis mi-septembre 2015 la production chimique connaît une nouvelle organisation. Le bâtiment B4 dédié à la production de metformine fonctionne désormais en 5×8.

Les 5×8 sont un système d'organisation d'horaires de travail posté qui consiste à faire tourner par roulement de huit heures consécutives cinq équipes sur un même poste, afin d'assurer un fonctionnement continu sur les 24 h d'une journée, y compris le week-end.

- 06 h - 14 h : poste du matin M
- 14 h - 22 h : poste d'après-midi S
- 22 h - 06 h : poste de nuit N
- Repos R

On parle alors de l'équipe de nuit, de l'équipe du matin, de l'équipe de l'après-midi et de l'équipe de repos. Les équipes changent de tranche horaire tous les deux jours, sauf l'équipe de repos, qui y reste quatre jours consécutifs (*Tableau 5*).

Jour	EQ1	EQ2	EQ3	EQ4	EQ5
1	N	S	M	R	R
2	N	S	M	R	R
3	R	N	S	M	R
4	R	N	S	M	R
5	R	R	N	S	M
6	R	R	N	S	M
7	M	R	R	N	S
8	S	M	R	R	N
9	S	M	R	R	N
10	N	S	M	R	R
11	N	S	M	R	R
12	R	N	S	M	R
13	R	N	S	M	R

Tableau 5 : Rotation des équipes en 5\*8

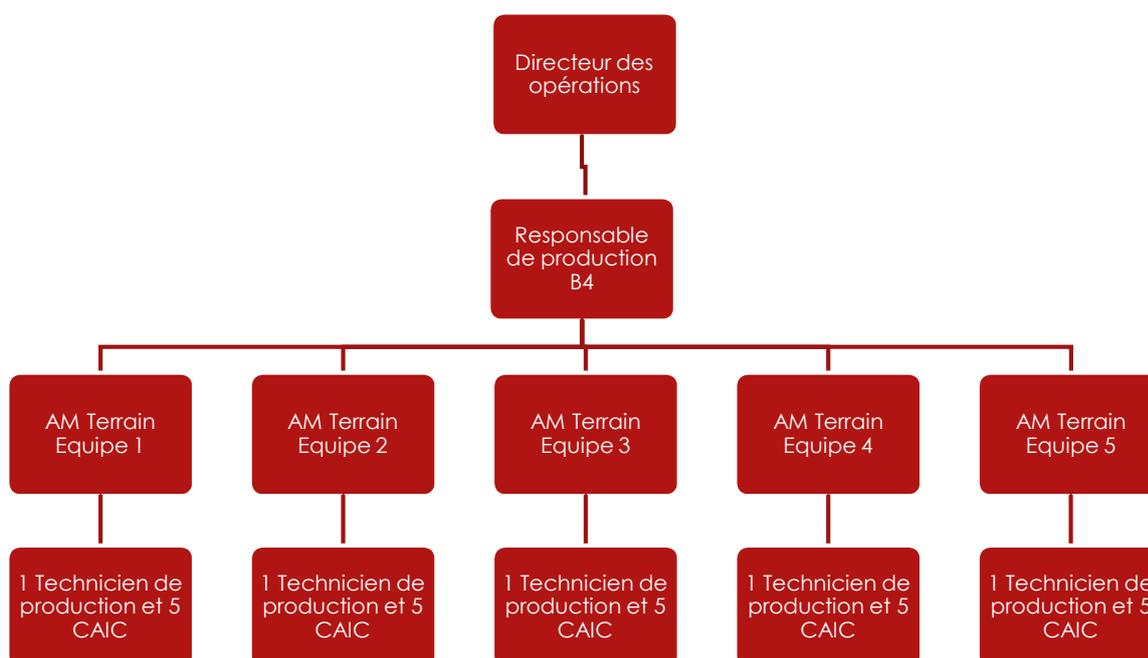


Figure 22 : Organigramme de la nouvelle organisation de Production, bâtiment B4

Les différentes équipes sont autonomes les unes des autres. Les opérateurs sont rattachés à l'AM de leur équipe. Une nouvelle fonction de technicien de production apparaît dans cette nouvelle organisation. Le technicien de production est un CAIC productif et remplace l'agent

de maîtrise en cas d'absence. Il a en plus un rôle renforcé dans les investigations et le management visuel (*Figure 22*).

Cette nouvelle organisation permet de produire 20 lots de metformine par semaine contre 16 lots avec l'ancienne organisation.

Les bâtiments B1/B2 et B3 fonctionnent en 2×8 avec deux équipes organisées de la manière suivante (*Figure 23 et Tableau 6*) :

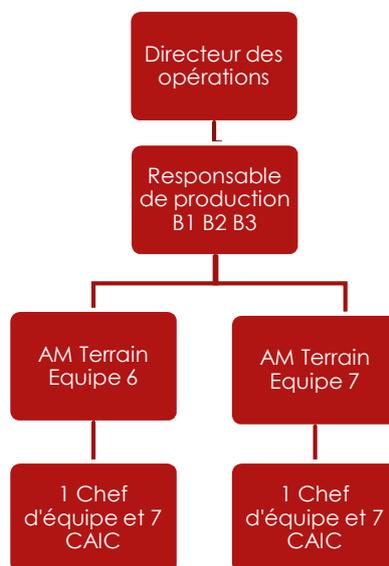


Figure 23 : Organigramme de la nouvelle organisation de Production, bâtiments B1, B2 et B3

	AM 6+EQ 6							AM 7+EQ 7						
	OP1	OP2	OP3	OP4	OP5	OP6	OP7	OP1	OP2	OP3	OP4	OP5	OP6	OP7
Semaine 1	M	M	M	N	M	M	M	N	S	S	S	S	S	S
Semaine 2	S	S	S	S	N	S	S	M	N	M	M	M	M	M
Semaine 3	M	M	M	M	M	N	M	S	S	N	S	S	S	S
Semaine 4	S	S	S	S	S	S	N	M	M	M	N	M	M	M
Semaine 5	M	M	M	N	M	M	M	N	S	S	S	S	S	S

Tableau 6 : Rotation des équipes 6 et 7 sur les bâtiments B1, B2 et B3

Tout comme les équipes du bâtiment B4 ces équipes fonctionnent en autonomie. Les chefs d'équipe sont également des CAIC qui remplacent de l'agent de maîtrise en cas d'absence. Ils ont aussi une fonction de coordination et de management visuel relative aux activités d'amélioration continue.

### 1.3. Etat des lieux

En 2014, une analyse des déviations de l'activité de production chimie a été réalisée. Les deux sources majoritaires des écarts étaient le personnel et le matériel.

Parmi les écarts liés au personnel, 61% concernaient le personnel de production qui concentre l'activité principale du site (*Figure 24*).

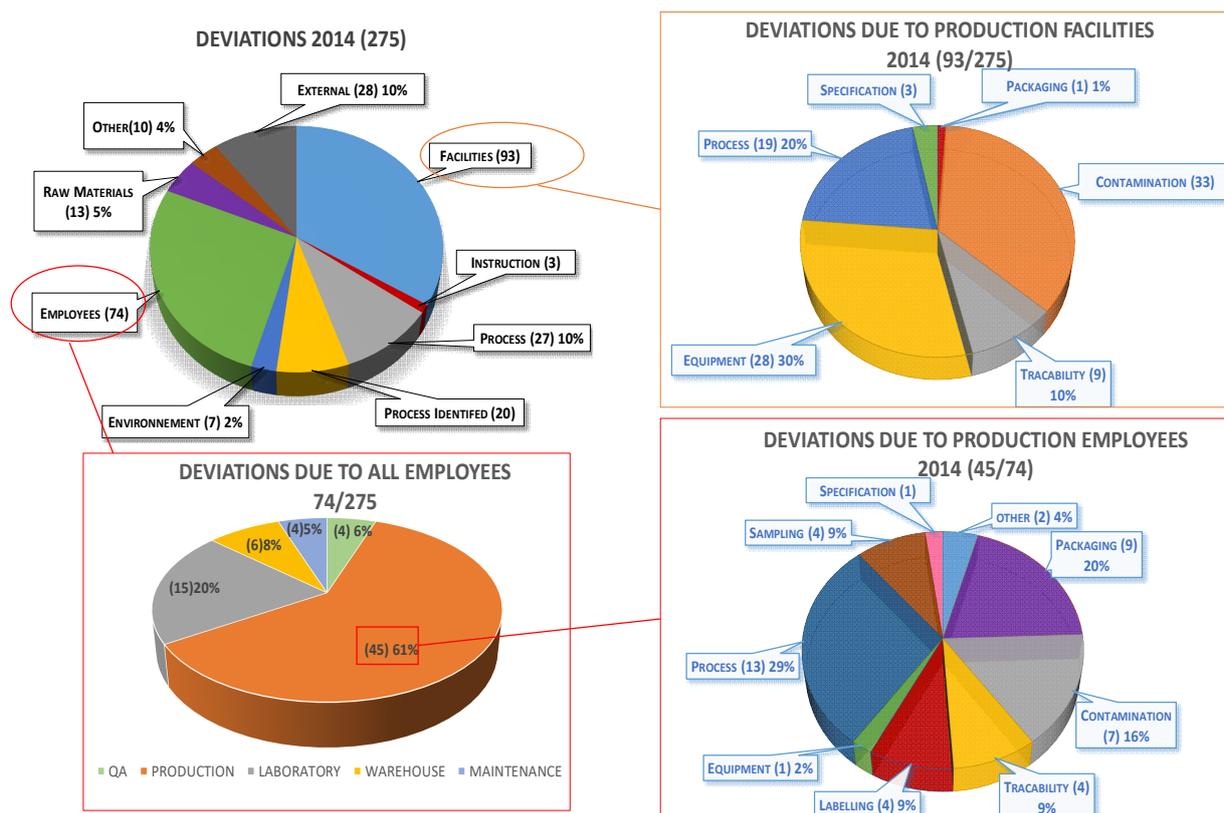


Figure 24 : Etat des lieux des écarts de l'année 2014

Les écarts étaient majoritairement relatifs au déroulement du procédé, conditionnement, contaminations, enregistrements et traçabilité.

Les écarts récurrents liés au personnel ont conduit à prendre la décision de renforcer la formation continue du personnel opérationnel aux BPF. Il a fallu définir un moyen pour sensibiliser davantage les opérateurs en plus des formations initiale et annuelle sur ce que sont les BPF et leur importance dans l'activité de fabrication d'API. Cet état des lieux a ainsi constitué la base de la démarche BeQuality qui consiste à renforcer le comportement Qualité du personnel opérationnel par une formation sur le terrain.

## 2. La démarche BeQuality

Une démarche Qualité, est un ensemble de management et d'actions permettant d'accroître l'efficacité et le rendement des activités et des processus. C'est apporter des avantages accrus aux clients, à l'organisme et à son personnel [37].

### 2.1 Définitions

#### 2.1.1. BeQuality

BeQuality « être qualité » est une approche d'amélioration de la compréhension des BPF auprès du personnel opérationnel du site de Meyzieu. Il s'agit de visites brèves programmées et préparées pour partager des notions de qualité pharmaceutique à tous les niveaux, en associant tous les employés à cette démarche Qualité (responsables, encadrement de proximité, CAIC). Des visites peuvent également être inspirées d'évènements tels que des réclamations, des écarts qualité ou des non-conformités analytiques.

L'objectif de ces visites est d'amener l'opérationnel à « être qualité » par son comportement dans son activité professionnelle. C'est aussi délivrer à l'issue de la visite un message qualité qui sera relayé par l'encadrement de proximité (agents de maîtrise par exemple).

Pour la bonne réalisation de ces visites, des documents sont mis à disposition :

- Une fiche décrivant l'organisation de la visite
- Une fiche de travail pour l'enregistrement de la visite

Les visites BeQuality ne concernent pas uniquement la production mais l'ensemble des services du site : le laboratoire de contrôle, le magasin, et la maintenance sont également concernés.

Cette approche tire son inspiration du BeSafe, la démarche globale du groupe Merck KGaA pour améliorer les comportements et réduire durablement les accidents sur l'ensemble des sites à travers le monde.

### 2.1.2. BeSafe [38]

Mise en place depuis 2012 et destinée à accroître la culture en matière de sécurité, la démarche BeSafe met l'accent sur le comportement.

Les visites s'effectuent par équipes de deux personnes appartenant à l'encadrement supérieur, dans diverses fonctions (chef de service, ingénieur de production, responsable laboratoire, pharmaciens...), et se déroulent dans des secteurs de l'entreprise autres que celui où ils travaillent. La fréquence requise est une visite par semaine pour une durée comprise entre 30 minutes et 1 heure. Deux phases composent la visite BeSafe : l'observation et l'entretien.

La fiche de travail relative à la visite BeSafe permet de consigner les conclusions des observations faites pendant la visite, ainsi que de l'entretien mené avec l'employé observé. Cette fiche de travail est utilisée pour le compte rendu fait au supérieur hiérarchique direct (ex : agent de maîtrise). Le but de ce type de visite est de déterminer les forces et les faiblesses du travail de sécurité pratiqué dans des ateliers. La partie entretien permet de questionner les employés sur les connaissances sécurité et de faire remonter les problèmes éventuels pour essayer d'apporter des solutions.

La présence des cadres qui viennent dans les ateliers vise à souligner d'une part que la sécurité au travail est un domaine qui relève du management et qu'il s'agit de la priorité de la Direction, et de l'autre à permettre aux intéressés d'avoir un regard neuf sur ce qui se passe au-delà de leur propre environnement.

### 2.1.3. La combinaison BeSafe et BeQuality

Tout comme les visites BeSafe dont le but est de faire progresser la culture sécurité, les visites BeQuality ont pour ambition d'ancrer une culture qualité en conformité avec les BPF sur le site, car la Qualité est aussi l'affaire de tous. BeQuality n'est pas une démarche du groupe Merck, mais une initiative du site de Meyzieu.

Ayant ainsi tenu compte des similitudes (durée de la visite, aspect comportemental...) entre la visite BeSafe, qui existe déjà sur le site depuis 2012, et l'introduction des visites BeQuality en 2015, il a semblé judicieux de coupler deux fois par mois les visites BeQuality à la visite BeSafe hebdomadaire. Cette combinaison BeSafe et BeQuality permet de ne pas augmenter le nombre de visites terrain. Cependant, les fiches de travail restent propres à chaque concept.

Ces visites sont réalisées au cours de l'activité du personnel opérationnel par un binôme de visiteurs (1 visiteur du service AQ et 1 visiteur BeSafe). Il y a une première phase d'observation puis un échange avec l'opérateur qui explique son activité. La phase d'échange permet de relever l'état de connaissance de l'opérateur par rapport à son activité et permet aussi de donner un sens à l'application des exigences BPF. Au terme de la visite, un message qualité est délivré par l'AQ et relayé par l'encadrement de proximité auprès du personnel concerné.

La combinaison BeSafe et BeQuality est effective depuis janvier 2016.

## 2.2 L'outil QQQQCCP

Pour mener à bien la démarche BeQuality, l'outil qualité QQQQCCP a été utilisé dès le départ. Ce moyen de résolution de problème permet de se poser toutes les questions relatives à une situation afin de mieux définir le périmètre d'action (*Figure 25*).

- Quoi : Quel est le projet ?
- Qui : Qui est concerné et Qui le réalise ?
- Où : Où a lieu le projet ?
- Quand : Quand mettre en place ces visites ?
- Comment : Comment réaliser le projet ?
- Combien : Valeurs mises en cause ?
- Pourquoi : Quel est l'objectif ?

Cette méthode a permis de mieux définir les attentes, et de rédiger une première version de la fiche qui présente l'organisation des visites (Annexe 1) et la fiche de travail utilisée comme support d'enregistrement (Annexe 2).

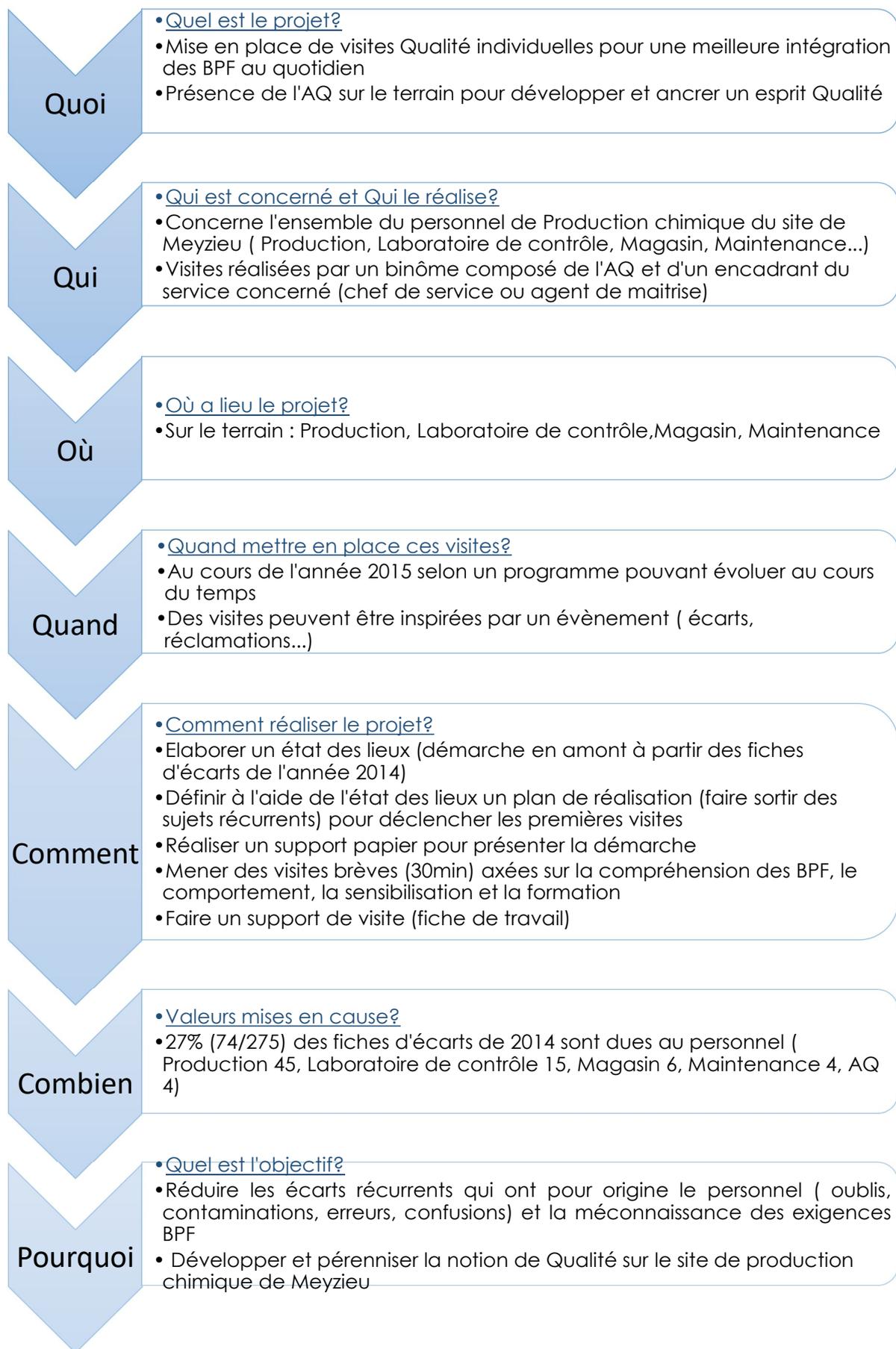


Figure 25 : L'outil QOQCCP appliqué à la démarche BeQuality

### 2.3 L'analyse de la démarche BeQuality à l'aide de la matrice SWOT

Le SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) est un outil de management permettant d'identifier de manière concise les points forts, les faiblesses (facteurs internes), les opportunités et les menaces (facteurs externes) associés à la réalisation d'un projet.

Cette matrice SWOT a été utilisée pour identifier les forces, les faiblesses, les opportunités et les menaces de la démarche BeQuality (*Tableau 7*).

<b>Strengths (Forces)</b>	<b>Weaknesses (Faiblesses)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Soutien du manager de Production sensible à cette approche Qualité</li><li>• Démarche associée aux exigences BPF pour assurer une formation continue du personnel opérationnel</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Support de travail lourd ; s'orienter vers une version allégée de type « checklist »</li><li>• Peu de disponibilité des agents de maîtrise dans le cadre de la transmission du message Qualité</li></ul>
<b>Opportunities (Opportunités)</b>	<b>Threats (Menaces)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• La nouvelle organisation en 5x8 peut favoriser la transmission du message Qualité</li><li>• Conscience de l'enjeu Qualité de cette démarche par les responsables de production et les agents de maîtrise</li><li>• Existence des visites BeSafe</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La nouvelle organisation peut aussi être une menace du fait du nouveau challenge de l'augmentation de la capacité de production</li><li>• Viabilité du projet sur le long terme</li></ul>

*Tableau 7 : Matrice SWOT appliquée à la démarche BeQuality*

L'analyse SWOT a permis de mieux définir les orientations de la démarche BeQuality tout au long de sa mise en place. C'est ainsi qu'il a été décidé de modifier la fiche de travail initiale qui était trop lourde (Annexe 2) en une nouvelle fiche avec une checklist permettant d'orienter la visite (Annexe 4). Aussi, c'est par cette même analyse qu'il a été décidé dans un deuxième temps de coupler la visite BeQuality à la visite BeSafe pour ne pas augmenter le nombre de visites terrain comme le présente la nouvelle fiche décrivant l'organisation des visites en Annexe 3.

## 2.4 Organisation des visites BeQuality

On distingue 4 points dans l'organisation des visites (Annexe 3) :

- La planification et préparation

Le coordinateur de la visite est une personne de l'AQ. Il a en charge la prise de rendez-vous en fonction du planning ou inspiré d'évènements.

- La visite

Elle se fait avec un binôme de visiteur : une personne de l'AQ et un visiteur BeSafe. Le visiteur BeSafe intervient pour la partie relative à la sécurité et le visiteur BeQuality observe le comportement qualité de l'opérateur sur le terrain. A l'aide de la fiche de travail BeQuality composée de deux parties : fiche de travail service Qualité, fiche de travail service visité (Annexe 4) le visiteur BeQuality dresse un état des lieux des connaissances BPF de l'opérateur sur son activité, discute et échange avec lui sur les notions BPF liées à ses activités. Si besoin, le visiteur BeQuality relève les points nécessitant la mise en place d'actions correctrices.

- Rédaction du message qualité

Après la réalisation de la visite, l'AQ rédige un message Qualité (sensibilisation, explication des risques et le sens des règles BPF...) et transmet les points relevés à l'encadrement de proximité en utilisant la fiche de travail service visité (Annexe 4).

Le message qualité peut se présenter sous la forme de cartographies. Il s'agit d'un visuel schématique simple qui a pour objectif de clarifier les exigences BPF à chaque étape d'un poste.

A titre d'exemple, le poste « conditionnement » de la metformine est ainsi décomposé en 4 à 5 étapes (*Figure 26*).



Figure 26 : Etapes du poste de conditionnement B4

La cartographie met en évidence les zones de risque Qualité avec en parallèle les moyens mis en œuvre sur le site pour pallier à ces risques Qualité et le paragraphe BPF associé pour chacune des étapes définies (Figure 27).

<b>Zone de risque Qualité</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erreur lors de la préparation (Quantité, confusion d'étiquettes...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contamination du produit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contamination du produit</li> <li>Intégrité et propreté des articles de conditionnement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contamination du produit</li> <li>Erreur de pesée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contamination du prélèvement</li> <li>Traçabilité</li> </ul>
<b>Moyens mis en œuvre</b> 	Proposition : Double contrôle (Vérification par l'AM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Miroir</li> <li>Procédures règles d'habillage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vérification de l'intégrité des sachets</li> <li>Vérification de la propreté des articles de conditionnement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vérification du poids réajustement</li> <li>Vérification des manomètres (Pressions)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vérification intégrité des gants</li> <li>Vérification des pelles de prélèvement</li> <li>Vérification de la feuille de réconciliation</li> </ul>
<b>Exigences BPF</b> 	Partie II : 9.4 Opérations de conditionnement et d'étiquetage	Partie II : 3.2 Hygiène du personnel	Partie II : 9.2 Articles de conditionnement	Partie II : 9.4 Opération de conditionnement et d'étiquetage	Partie II : 8.3 Echantillonnage et contrôle en cours de procédé  9.4 Opérations de conditionnement et d'étiquetage

Figure 27 : Cartographie du poste de conditionnement

Le principe de cette cartographie a été inspiré par le guide du PS 9004 [39], une publication standard du Groupe Qualité Pharmaceutique "The Pharmaceutical Quality Group" (PQG). Le PQG a développé la norme PS 9000 : 2001 « Pharmaceutical Packaging Materials » pour la fabrication et l'approvisionnement de matériaux d'emballage pharmaceutique selon des standards réglementaire GMP et ISO 9001. Le guide PS 9004 a pour but dans sa structure, d'expliquer clairement chaque exigence critique contenue dans le PS 9000 : 2001, par rapport à une liste de domaine de risques associés au conditionnement. Il donne des exemples de situations où les risques ont été évités grâce à l'application des GMP. Ce guide associe une charte graphique pour marquer les esprits et faire de ces cartographies une ressource pour de la formation du personnel [40].

Les cartographies ainsi réalisées peuvent être affichées en production à proximité du poste concerné. Elles peuvent aussi être utilisées dans les supports de formation BPF annuelle ou servir à d'autres fins telles que les analyses de risque ou autres investigations (Annexe 7).

- Relais du message qualité

L'encadrement de proximité assure le relais du message Qualité rédigé par l'AQ auprès de ses collaborateurs et traite les actions correctrices si besoin. Il recueille les signatures de son personnel pour attester la prise de connaissance du message délivré.

## 2.5 Les nuances par rapports aux audits internes

Le fait que le service AQ vienne observer les activités du personnel opérationnel en atelier pour apporter une formation aux BPF peut être perçu comme la réalisation d'un audit interne. Mais il n'en est rien ; le *Tableau 8* ci-dessous présente les principales différences.

<b>Audit Interne</b>	<b>Visite BeQuality</b>
Relever des écarts par rapport à un référentiel donné	Echange et observation des pratiques de l'opérateur (comportement)
Périmètre souvent large défini dans un planning annuel	Visite courte sur un poste ciblé qui peut être inspiré d'évènements tels que des fiches d'écart ou des réclamations client
Simple constat des écarts	Explication et clarification des exigences BPF par rapport à l'activité réalisée
Entraine la création de CAPA qui peuvent être longs à réaliser	Les actions correctrices à mettre en place au cours des visites doivent être définies rapidement par le visiteur pour une adéquation par rapport aux ressources disponibles.

*Tableau 8 : Différences en audit interne et visite BeQuality*

## 3. La réalisation pratique

### 3.1 La planification

#### 3.1.1. La phase introductive

A la vue de l'état des lieux (61% des erreurs humaines liées au personnel de production), les premières visites en production (1<sup>er</sup> semestre 2015) ont été réalisées avec un planning de base qui a évolué en fonction des évènements.

Le diagramme de Gantt présenté ci-dessous (*Figure 28*) permet de visualiser en une seule fois l'état d'avancement sur les neuf premiers mois de la phase introductive de la démarche.

Etapes de la démarche	janv-15	févr-15	mars-15	avr-15	mai-15	juin-15	juil-15	août-15	sept-15
Définition du BeQuality	Etat des lieux Outil QQQQCCP								
Création de la documentation		Fiche de travail organisation des visites							
Réunions de présentation (Direction et AM)				Direction: Prévue mais non réalisée (reportée)	Réalisée Présentation à la maîtrise				
Visites BeQuality sur le terrain (phase de test)		Prélèvement Metformine	Prélèvement Metformine Changement filtes process	Etiquetage B2/B3 (reportée)	Conditionnement B81 Chargement DEACE Nettoyage essoreuse	Nettoyage B81 Chargement StMg			
Réalisation des cartographies				4 cartographies réalisées					
Harmonisation						Bilan de la phase introductive de la démarche, propositions définition d'indicateurs			
BeQuality en routine									Reprise des visites en production

Figure 28 : Diagramme de GANTT de la démarche BeQuality

La phase introductive s'est étendue sur environ huit mois avec des visites qui ont été réalisées uniquement par des membres du service AQ pour tester la faisabilité de la démarche.

En production les visites ont été réalisées sur les postes suivants :

- Prélèvement d'échantillon moyen en zone à atmosphère contrôlée (ZAC)
- Changement des filtres process par les opérateurs de production
- Chargement de matières premières dans la synthèse du principe actif
- Poste de nettoyage de matériel mobile multi-produit

Dans cette première phase la fiche décrivant l'organisation des visites BeQuality et celle utilisée pour réaliser la visite ont été rédigées en leur première version (Annexe 1 et Annexe 2).

### 3.1.2. La phase d'harmonisation

La fin de l'année 2015 a constitué la phase d'harmonisation du mode de fonctionnement des visites afin de préparer le lancement effectif en début d'année 2016. Durant cette phase, la documentation associée aux visites BeQuality a été modifiée. La fiche de travail a été allégée

(Annexe 4). Elle se présente sous la forme d'une checklist plus simple d'utilisation tout en étant complète pour l'usage auquel elle est destinée. Cette fiche de travail se compose de deux parties à la fois pour réaliser la visite (exemplaire qualité) et pour transmettre le message qualité (exemplaire service visité) :

1- La fiche de travail BeQuality exemplaire qualité comporte :

- Les identifications générales de la visite (numéro, date, lieu), le poste visité et le nom du collaborateur observé ainsi que le nom du binôme de visiteurs,
- Les éléments de connaissances qui sont à relever au travers de cinq questions ouvertes associées aux réponses attendues notées de 1 à 4 (de la mauvaise à la bonne réponse attendue)
- Une section permettant la préparation de la visite (éléments discutés et rappels BPF, parties des BPF liées au poste visité)
- Peuvent être notés d'autres points observés au cours de la visite pouvant avoir un impact sur le bon comportement
- Les actions correctrices si nécessaires sont à renseigner dans cette partie

2- La fiche de travail BeQuality exemplaire service visité comporte :

- Les identifications générales de la visite (numéro, date, lieu), le poste visité et le nom du binôme de visiteurs,
- Les points à présenter à l'ensemble de l'équipe à la suite de la visite
- Une partie à renseigner pour tracer la prise de connaissance

Durant cette phase d'harmonisation il a été important de communiquer auprès du comité site pour accord avant le lancement effectif de la démarche début 2016 en combinaison avec les visites BeSafe pour un fonctionnement en routine.

Il a aussi fallu élaborer un planning commun comportant les visites couplées BeSafe et BeQuality.

### 3.1.3. Le lancement effectif

Pour présenter le format des visites BeQuality associées aux visites BeSafe, une communication par mail a été envoyée à l'ensemble du site (*Figure 29*). Le message présente

de manière simple la démarche BeQuality, les changements apportés avec ce nouveau format (fréquence, contenu) et le secteur concerné à savoir la production chimique.



Figure 29 : Communication du lancement des visites BeSafe/BeQuality

Une extension de la démarche aux autres services est prévue fin 2016, et si l'expérience s'avère concluante dans la durée, les visites BeQuality pourront être proposées en tant que partage des bonnes pratiques « Best Practice Sharing » (BPS). Le BPS est un outil global du service Excellence Opérationnelle Merck. C'est un échange de pratiques d'intérêts entre les sites du groupe pour les généraliser. Ainsi, la démarche BeQuality pourrait être déployée de manière globale.

Un récapitulatif de la mise en place et une projection de la démarche sont présentées *Figure 30*.

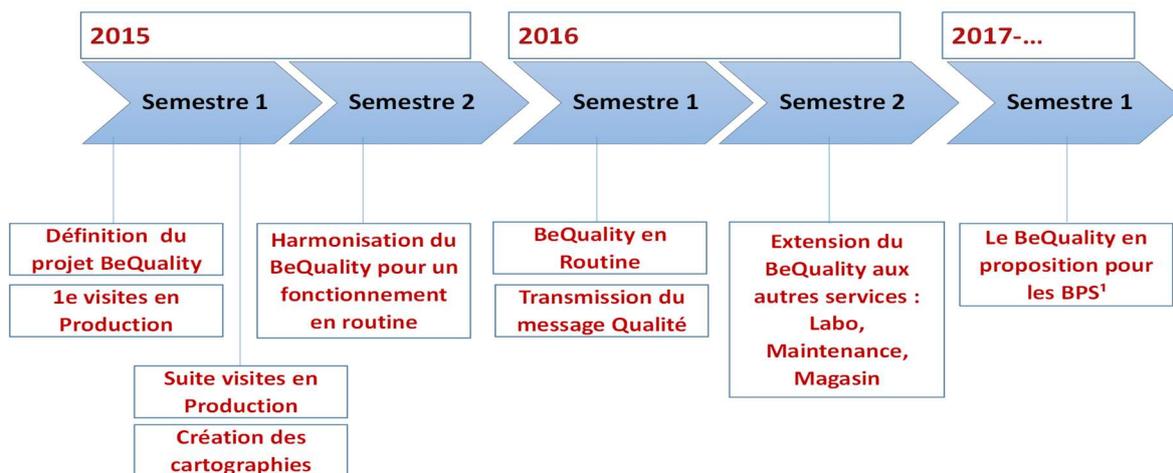


Figure 30 : Evolution de la démarche BeQuality de 2015 à 2017

## 3.2 Le BeQuality en pratique

### 3.2.1. Exemple de visite pendant la phase d'introduction

La première visite BeQuality a été réalisée au poste de conditionnement de la Metformine où l'échantillon moyen est prélevé pour analyse. Cette visite a été inspirée par une non-conformité analytique OOS, suite au dosage du stéarate de magnésium qui était supérieur à la spécification. Un autre prélèvement de l'échantillon moyen a été fait pour investigation et révélait un dosage conforme. Ce résultat mène à penser que le premier prélèvement effectué au cours du conditionnement n'était pas représentatif du lot.

Cette visite n'était pas un audit mais a été perçue comme tel par l'opérateur dans un premier temps. La nuance lui a été expliquée et l'échange a commencé pendant qu'il réalisait son activité. Il s'agit pour l'AQ d'être au plus près de la production pour pouvoir véhiculer de manière simple et concrète les exigences BPF. Expliquées et illustrées, elles ne seront plus un concept vague perçues comme une contrainte.

Cet échange a permis de mesurer les connaissances BPF des opérateurs, de voir leur interprétation et quel sens ils donnent à ces bonnes pratiques dans leur activité quotidienne. Des questions simples et ouvertes sont posées :

- Pouvez-vous m'expliquer votre activité ?
- Quels sont les risques qualité que vous rencontrez au cours de votre activité ?
- Qu'est-ce que vous vérifiez pour éliminer ces risques qualité ?

- Qu'est-ce qui peut vous permettre d'éliminer ces risques qualité ?
- Quels sont les points importants selon vous pour fabriquer un « bon produit » ?

Au travers de ces questions simples il est possible de relever les éléments de connaissance de l'opérateur par rapport aux risques qualité éventuels.

Les points BPF discutés sont les suivants de manière générale :

- Le suivi des procédures, des feuilles de marches, et des fiches d'instruction : ne faire que ce qui est écrit en cas de doute vérifier à nouveau la documentation
- La traçabilité : marquer précisément tout ce qui est fait dans les logbook, dossiers de lot...
- L'hygiène : respecter les règles d'habillement pour protéger au mieux le produit
- La manutention : faire attention à soi et au matériel, assurer qu'à tout moment rien n'a pu altérer la qualité du produit

Puis les paragraphes BPF spécifiques à l'activité sont évoqués.

D'autres points pouvant avoir un impact sur le bon comportement peuvent être relevés au cours de ces visites et seront remontés à l'encadrement de proximité (agents de maîtrise).

### 3.2.2. Exemple d'une visite commune BeQuality/BeSafe

Depuis début 2016 le nouveau format de la visite BeQuality associée à la visite BeSafe est lancé. Le visiteur BeQuality dispose de la nouvelle version de la fiche de travail BeQuality avec la checklist qui permet d'évaluer le niveau de satisfaction des réponses apportées par l'opérateur (Annexe 4).

Dans la réalisation de la visite rien ne change formellement. L'opérateur rencontre deux visiteurs qui présentent un discours qualité pour l'un et sécurité pour l'autre. Il doit cependant être en mesure d'accorder ces deux notions dans la réalisation de sa tâche quotidienne : travailler en sécurité pour la fabrication d'un produit de qualité.

Par exemple, une visite a été réalisée sur le poste de chargement de matières premières :

- Le visiteur BeQuality insiste sur l'importance de vérifier la présence de l'étiquette de libération pour ne pas charger des matières premières non libérées (en quarantaine ou en cours d'agrément). Cette opération entraîne une ouverture de ligne avec un risque de contamination, il est important de vérifier le bon fonctionnement du flux laminaire et la propreté du poste de travail.
- Le visiteur BeSafe insiste quant à lui sur l'ergonomie du poste de travail et le port des équipements de protection individuel appropriés.

## 4. Les indicateurs

### 4.1 Définition

Un indicateur est un élément ou un ensemble d'éléments d'information significative, un indice représentatif, une statistique ciblée et contextualisée selon un besoin de mesure qui résulte de la collecte de données sur un élément lié au fonctionnement d'une organisation. Il s'agit d'un outil de gestion managériale intégré dans le tableau de bord des entreprises. Il aide à la prise de décision et favorise un pilotage implicatif et proactif des activités[41].

L'utilisation des tableaux de bords relève du besoin d'information permanent des entreprises pour la gestion de la performance au travers de la mesure rigoureuse des résultats. Les indicateurs permettent de créer une mémoire organisationnelle de référence plus systématique et plus objective sur la performance. Ils constituent aussi des éléments de reporting auprès de la Direction [42].

### 4.2 Les indicateurs quantitatifs et qualitatifs

Généralement, on identifie un indicateur à l'obtention d'un résultat mesurable, ce qui nécessite un traitement quantitatif pour être valable (décompte de dossiers ou de faits, mesure de volume de réalisations, calcul de ratio...). Cependant, certaines informations sont plus faciles à acquérir ou ont plus de valeur sous une forme qualitative, par exemple, les résultats d'enquêtes sur les perceptions, une valeur accordée aux éléments d'appréciations ...

L'utilisation d'indicateurs qualitatifs et quantitatifs ne sont pas opposés mais doivent être complémentaires.

### 4.3 Les indicateurs de la démarche BeQuality

La mise en place de la démarche BeQuality implique la définition d'indicateurs quantitatif et qualitatif. Il faut en effet mesurer le taux de réalisation de visites (ratio : réalisé sur le prévisionnel) et évaluer l'effet que peut avoir cette démarche dans un système de management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.

#### 4.3.1. Le suivi de la réalisation

Sur l'année 2016, 19 visites communes BeQuality/BeSafe ont été programmées. Au premier semestre toutes les visites planifiées ont été réalisées. (Annexe 8).

Ce suivi est intégré au tableau de bord du service AQ qui se retrouve dans la matrice globale du site. Le *Tableau 9* présente les 12 visites réalisées sur le premier semestre et le message qualité qui a été délivré pour chacune d'elles.

N° visite	Service visité	Poste visité	Produit	Message qualité délivré
1	Production	Conditionnement Produit fini	Metformine stéaratée	Les vecteurs de contamination du produit : l'homme le milieu et le matériel Respect des procédures importance de la bonne réalisation de la prise d'échantillon moyen (représentativité par rapport au lot caractère déterminant pour la décision Qualité de la libération des lots qui servira à la fabrication des comprimés) Point clé : l'opérateur du poste de conditionnement est le dernier à voir le produit avant le client.
2	Production	Etape process: essorage	Naftidrofuryl	Notion apportée sur les conséquence d'une ouverture de ligne : risque de contamination du produit port des équipements de protection individuel, suivi des procédures décrivant cette étape du procédé
3	Production	Etape process: extraction PSO (produit semi-ouvré)	Naftidrofuryl	Ne pas faire confiance en sa mémoire renseigner les documents en temps réel pour éviter les oublis et erreurs --> importance de la traçabilité en temps réel
4	Production	Chargement matière première au cours du procédé	Metformine stéaratée	Poste avec ouverture de ligne risque de contamination
5	Magasin matières premières	Préparation de livraison en atelier de production	Tout produit	Rappel des flux matière, éviter les erreurs de livraison (matières non libérées, en cours d'agrément...)
6	Production	Opération de nettoyage d'un réacteur de synthèse	Nitrofurantoïne macrocristaux	Le nettoyage est une opération de production à part entière
7	Production	Chargement matière première au cours du procédé	Acamprosate	Charger des matières libérées, ouverture de ligne risque de contamination, nettoyage du petit matériel
8	Production	Opération de nettoyage d'un réacteur de synthèse	Fluindione	Traçabilité en temps réel des opérations (risques d'erreurs et d'oublis)
9	Production	Etape process: distillation	Fluindione	Pas de message qualité nécessaire
10	Production	Chargement matière première au cours du procédé	Hymécromine	Charger des matières libérées, ouverture de ligne risque de contamination, nettoyage du petit matériel
11	Production	Etape pharmaceutique : chargement du stéarate de magnesium	Metformine stéaratée	Charger des matières libérées, ouverture de ligne risque de contamination, nettoyage du petit matériel
12	Production	Etape process: densitication	Naftidrofuryl	Pas de message qualité nécessaire

Tableau 9 : Visites BeQuality réalisées au 1er semestre 2016

#### 4.3.2. La mesure de l'effet de la mise en place de la démarche BeQuality dans le Système de Management de la Qualité

Afin de mesurer l'impact de la démarche BeQuality dans le SMQ, la nature des fiches d'écartes ouvertes sur une année a été analysée (Figure 31 et Figure 32).

En effet, une baisse significative des écarts liés au personnel pourrait révéler l'impact de cette démarche.

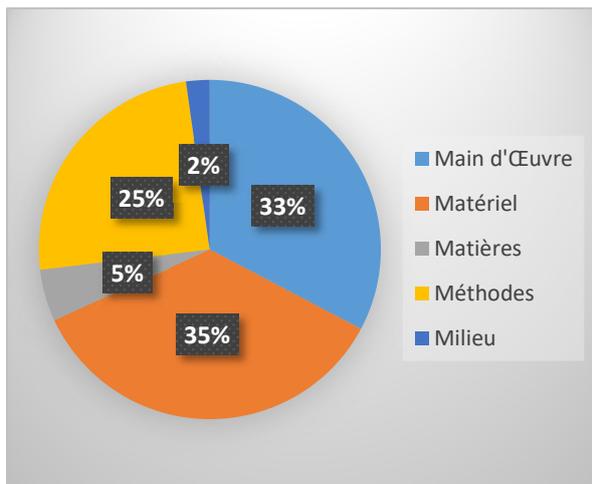


Figure 31 : Ecartes selon les 5M en 2014

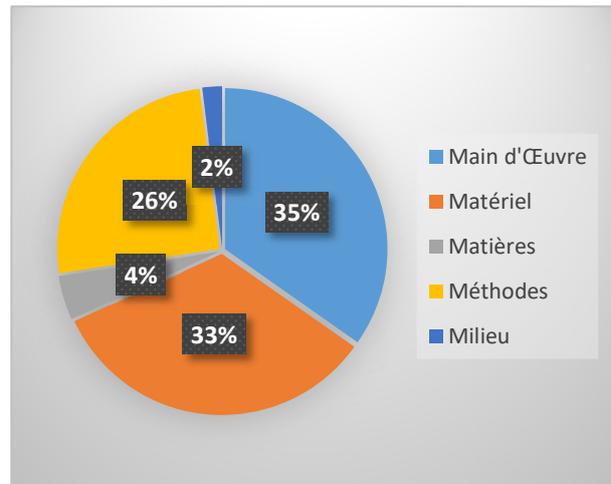


Figure 32 : Ecartes selon les 5M en 2015

L'analyse des écarts selon les 5M en 2014 par rapport à 2015 au moment de l'initiation de la démarche ne permettent pas de relever une différence significative : 33% des écarts de 2014 provenaient de la main d'œuvre contre 35% en 2015. En effet, en 2015, la démarche BeQuality a été mise en place pour un fonctionnement en routine en 2016. De plus, cette démarche gère de l'humain et son effet ne peut que se traduire sur le long terme, après plusieurs années de routine.

Néanmoins, le service Excellence Opérationnelle a développé des outils qui peuvent s'avérer utiles pour mesurer l'effet des visites BeQuality. L'amélioration continue au sein du groupe Merck s'articule autour de trois axes (Figure 33) :

- BPS déjà abordé dans la partie 3.1.3 Le lancement effectif
- Lean & Six Sigma
- La maison des opérations



Figure 33 : Axes de l'Operational Excellence[35]

La maison des opérations (Figure 34) est un outil global Merck qui comprend toutes les activités stratégiques d'amélioration (briques) de l'entreprise vers lesquels Merck veut exceller dans les domaines du management, de la production de la supply chain et des personnes.

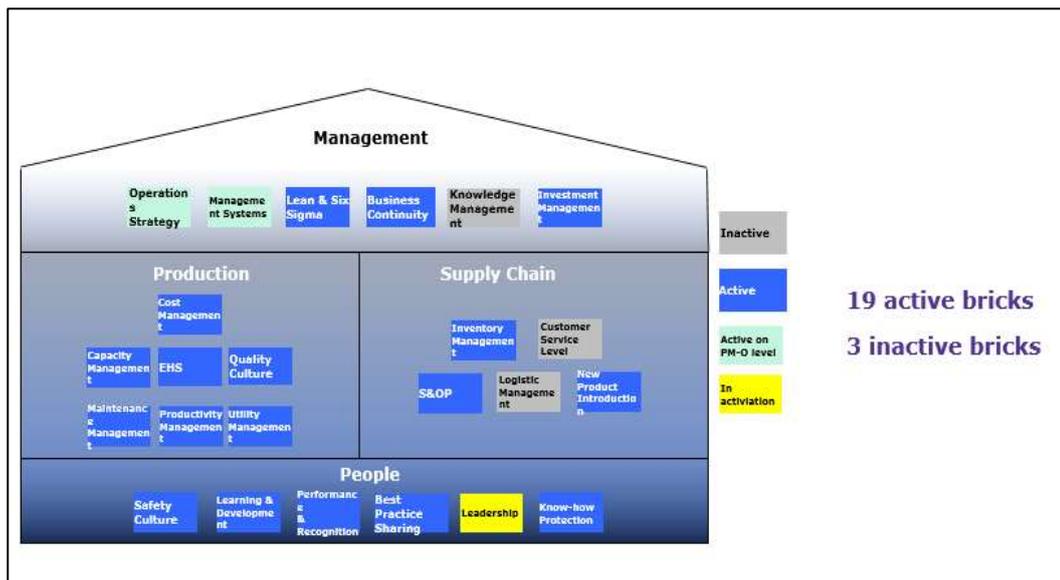


Figure 34 : La maison des Opérations[36]

Il est décidé chaque année au niveau global de travailler sur des briques avec des objectifs à évaluer. Même si une brique n'est pas formellement un axe stratégique prioritaire, la méthodologie peut être utilisée.

Pour travailler sur une brique, il faut tout d'abord constituer un groupe de travail pluridisciplinaire.

La brique « Culture Qualité » se compose de 6 questions :

- Q1 : Dans quelle mesure la Culture Qualité est-elle ancrée dans votre organisation ?
- Q2 : Est-ce que la Direction traite de manière proactive les sujets Qualité ?
- Q3 : Dans quelle mesure le personnel de votre unité est-il engagé vis-à-vis de la Qualité ?
- Q4 : Est-ce que l'environnement permet de délivrer la Qualité attendue ?
- Q5 : Est-ce que des processus et des outils sont en place pour délivrer la Qualité attendue ?
- Q6 : Est-ce que des mesures appropriées sont en place pour piloter la Qualité ?

Pour chacune des questions, 4 niveaux (de 1 à 4) sont à identifier dans un premier temps et constituent une évaluation initiale. L'objectif est de montrer l'évolution au cours des années de l'évaluation de base, en milieu d'année et de fin d'année de cette brique sur le site (Annexe 9).

Cette méthodologie n'a pas formellement été utilisée dans le cadre de la démarche BeQuality faute de disponibilité des acteurs pour constituer un groupe de travail et mener l'évaluation. Cependant, elle reste intéressante et pourra être utilisée ultérieurement.

## **5. Difficultés rencontrées**

### **5.1 Durant la phase introductive**

Une des premières difficultés a été rencontrée au cours de la planification des visites. La production fonctionnait en 3×8 et il était souvent difficile de réaliser certaines visites sur des horaires de journée car le poste concerné était soit très tôt le matin ou tard dans la soirée.

Une autre difficulté a été la disponibilité des personnes, notamment les responsables de service. Initialement, les visites devaient être réalisées par une personne de l'assurance qualité et un responsable de service, dans le même principe que les visites BeSafe qui sont réalisées sur le site. Mais cela n'a pas été possible faute de temps, car le nouveau projet sur le passage de la production en 7 jours 24h/24 (5×8) pour la rentrée de septembre 2015 était une priorité. Les premières visites durant la phase introductive ont été réalisées exclusivement par le service Assurance Qualité.

La transmission du message qualité s'est avéré être une contrainte également. Comme envisagé initialement, une fois le message qualité rédigé, les agents de maîtrise devaient relayer le message qualité à leur équipe. Une réunion a été réalisée avec la maîtrise pour

présenter la démarche et voir comment il était possible de la mettre en place dans l'organisation de la production à cette période.

Le retour qui a été fait était le suivant :

- La maîtrise comprend le besoin de cette démarche mais notifie le manque de temps compte-tenu de l'organisation de la production à cette époque.
- Les AM ne se réunissent pas avec les CAIC, il est donc difficile pour eux de transmettre le « Message Qualité ». Aussi, cela mobiliserait beaucoup de temps pour voir tous les CAIC.
- De nombreuses démarches sont en place et mobilisent du temps à la maîtrise : dialogue sécurité, 5S, Lean and Six Sigma (L&SS) ...
- L'engagement des signatures de l'AM et des opérateurs suite à la transmission du message qualité pose également problème car trop formel.

Cependant la présence d'une personne de l'AQ sur le terrain et la présentation du message qualité sous forme de cartographie sont appréciées.

La partie relais du message qualité est un point important dans cette démarche de formation. Elle nécessite une adhésion par la maîtrise qui la percevait comme une contrainte ; l'organisation ne favorisant pas la communication entre AM et CAIC.

La plus grande difficulté était de vouloir mettre en place une démarche Qualité dans un environnement peu favorable (passage en 5×8, organisation en changement).

## 5.2 Difficultés rencontrées durant la phase d'harmonisation et au lancement

Il n'y a pas eu de réelle difficulté dans cette phase. En effet, il a fallu tenir compte des difficultés rencontrées dans la période introductive pour s'améliorer.

Néanmoins, la construction du planning commun avec le planning BeSafe n'a pas été sans encombre (personnes mobilisées, lieux...).

Des difficultés présentes lors de la phase introductive ont persisté à savoir :

- La planification : trouver un créneau commun entre les 2 visiteurs (emplois du temps généralement très chargé)
- La visite dépend de l'activité dans les ateliers, et le planning de production est très variable (modification du planning à la dernière minute, problèmes de production, retard...).

## 6. Points d'améliorations

La nouvelle organisation en 5×8 à partir du 14 septembre 2015 a été favorable au relais du message qualité par l'encadrement de proximité dans le fonctionnement en routine de la démarche. Dans cette nouvelle organisation, les équipes sont clairement identifiées (AM et CAIC). L'association de la visite BeQuality à la visite BeSafe, a été une réelle opportunité pour le lancement de cette démarche qualité. Car sans rajouter un autre type de visites terrain, les visites qualités se sont greffées aux visites sécurité déjà en place et bien acceptées depuis des années.

3 mois après le lancement des visites, le support d'enregistrement a été une nouvelle fois amélioré et simplifié (Annexe 6) :

- Suppression de la partie « Fiche de travail service visité » du support d'enregistrement de la visite
- Nouveau champ dédié au relais du message qualité « Points à intégrer dans le retour sur les événements qualité ».

En effet, le retour mensuel des événements qualité en place depuis début 2016 est un moyen par lequel le service AQ communique aux opérationnels de tous les services, les événements Qualité sur l'ensemble du mois. Les événements mentionnés dans ce retour relèvent des erreurs humaines à l'origine de fiches d'écarts, des réclamations clients, ou tout autre événement nécessitant la sensibilisation du personnel. Il s'agit d'un support illustré avec des photos, qui permet de faire le lien entre l'API et le patient, de montrer les exigences des clients, et de faire prendre connaissance des impacts des événements non-qualité sur les autres services.

Pour s'affranchir de la contrainte de planification, le lieu ou l'activité à visiter n'est plus prédéfini. Le binôme de visiteur une fois accordé sur un créneau horaire, observe l'activité qui se déroule à ce moment.

Si au cours de la visite des actions correctrices immédiates ne peuvent pas être envisagées, des actions correctives doivent être enregistrées dans TrackWise, le logiciel de gestion de la qualité pour le suivi de leur réalisation.

Enfin, une fois que la démarche sera totalement intégrée sur site, il pourra être envisagé de dissocier la visite BeQuality de la visite BeSafe.

### **III. La communication au sein d'une organisation**

La mise en place d'une démarche telle que le BeQuality nécessite de savoir communiquer. En effet, cette démarche implique des niveaux hiérarchiques différents au sein d'une même organisation.

#### **1. Une organisation en changement**

La problématique dans le cas de l'approche BeQuality était la suivante : comment réussir à véhiculer un message et faire adhérer à une démarche au travers d'une organisation en plein changement. Ce point était un élément clé durant la phase introductive.

Le service de production a connu une réorganisation en septembre 2015 en passant d'un fonctionnement en 3×8 au 5×8 sur le bâtiment B4 dédié à la synthèse de la metformine. Cette réorganisation a vu apparaître de nouvelles fonctions : chefs d'équipe et techniciens de production à un nouveau niveau hiérarchique.

Comme précédemment évoqué, cette nouvelle organisation a été favorable à la démarche BeQuality mais elle aurait pu s'avérer être une menace. Avec ce nouveau rythme de production, la notion de productivité de grande quantité dans les délais s'est vue accentuée. Il a donc fallu communiquer à tous les niveaux pour que l'essence de la démarche BeQuality soit comprise par tous pour un meilleur engagement au sein de la nouvelle organisation.

#### **2. Les dimensions de la communication interne**

La communication interne est à la fois une chose facile et difficile. Elle est difficile car c'est une dimension à part entière du management d'une organisation. La communication interne peut avoir un impact sur les résultats d'un projet.

La multiplication des niveaux hiérarchiques peut créer un phénomène de déformation de l'information. Il faut donc s'assurer que toutes les personnes aient reçu le message principal mais à un niveau de détail différent selon le niveau hiérarchique.

La valeur ajoutée que peut apporter la communication interne dans une organisation est étroitement liée au management qui se pratique. On peut la décrire au travers de 6 composantes [43] :

- L'information :

Être bien informé, c'est être informé utilement, avec une information qui arrive à temps. Dans le cadre de la démarche BeQuality faire attention à la diffusion de l'information a été capital. Trop vite diffusée elle peut être freinée et si elle est diffusée trop tard elle peut engendrer de la frustration.

- La convivialité :

C'est le fondement de la construction d'un bon climat relationnel

- La participation :

Elle permet aux personnes d'être acteurs dans le projet. Pour que les agents de maîtrise se sentent acteur dans la démarche BeQuality, il a fallu organiser des réunions d'information pour avoir un avis et prendre en compte les freins, les difficultés afin de les corriger et enrichir la vision de cette approche au cours de la phase introductive notamment. C'est l'expression d'un management participatif.

- La fédération :

La fédération participe à la formation d'une communauté de pensée qui oriente les actions. Elle suppose que les objectifs soient clairs et compréhensibles par tous. Cet aspect fédératif a eu tout son sens au moment de la décision de combiner les visites BeQuality aux visites BeSafe. Avec le service HSE il a fallu trouver des similitudes pour que chaque partie y trouve son intérêt. Ici la notion commune qui fédérait chacune des parties est l'aspect comportemental des deux démarches.

- L'implication :

Il s'agit de traduire l'engagement personnel dans un sens collectif. Elle contribue à une plus grande efficacité et à une plus grande qualité de travail. La démarche BeQuality demande à

la fois l'implication des personnes qui réalisent les visites et celle qui transmettent le message qualité.

- L'identification

Il s'agit d'un sentiment d'appartenance total au projet. Initiée par le service AQ, BeQuality implique aussi l'encadrement de proximité qui doit s'identifier dans cette démarche.

Comme l'ensemble des grands groupes industriels, le groupe Merck communique sur les valeurs qui constituent sa culture d'entreprise. Ces valeurs guident l'approche des salariés dans la collaboration interne et donc dans la communication (Figure 35).



Figure 35 : Les valeurs du groupe Merck [36]

Ces valeurs sont :

- L'intégrité : être juste et honnête dans ses décisions et ses actes, avoir une attitude et un comportement responsable. Une qualité essentielle pour instaurer la confiance et la crédibilité. Un engagement moral et mutuel vis-à-vis de ses collègues de ses collaborateurs
- La responsabilité : assumer ses actes en toutes circonstances et être garant de son propre travail, afin d'assurer au final un produit et un service de qualité.
- La transparence : garantir le bon fonctionnement d'une équipe à travers le partage, les échanges d'information et la concertation

- Le respect : être attentif à son comportement au quotidien, écouter et savoir exprimer ses idées avec courtoisie et suivre les règles communes de fonctionnement
- La performance : avancer dans la même direction, œuvrer ensemble pour atteindre un même objectif de gagner en qualité, productivité et en notoriété.

### **3. L'analyse stratégique des organisations : ASO**

Une organisation se définit comme un réseau de relation de pouvoir. Elle se structure autour d'une collectivité d'appartenances et est plus ou moins formalisée par des procédures et des règles. L'analyse stratégique des organisations (ASO) a pour objectif de mieux connaître les univers humains dans lesquels nous sommes amenés à travailler. Elle permet de maîtriser les effets de l'action de ses propres décisions, de celles des autres et d'ainsi anticiper les réactions et les blocages face au changement.[44]

Pour ce faire, une ASO a été réalisée et présente les différents acteurs intervenant dans la démarche BeQuality ; leurs enjeux, leurs contraintes, leurs ressources disponibles et leur comportement pour atteindre leurs objectifs (*Tableau 10*).

Acteurs	Enjeux	Contraintes	Ressources	Comportements
<b>Assurance Qualité</b>	Fonction support : s'assurer que les principes actifs sont fabriqués dans le respect des BPF en répondant aux exigences de qualité, sécurité et efficacité	Compétences techniques limités en termes de production	Indicateurs, référentiels qualité (BPF, procédures, enregistrements, documentation qualité...)	Gérer la démarche BeQuality, sensibiliser et apporter une formation sur le terrain
<b>Responsable de Production</b>	Définit les objectifs : produire des principes actifs en quantité avec de bons rendements	Assurer de bons rendements en produisant avec des équipements qui peuvent présenter des défaillances	Connaissances techniques, savoir faire	Encadrement, management, gestion d'autres priorités (rendements, équipements...)
<b>Agents de maîtrise</b>	Encadrer les opérateurs pour atteindre les objectifs fixés par les responsables de production	Assurer de bons rendements en produisant avec des équipements qui peuvent présenter des défaillances	Connaissances techniques, savoir faire	Gestion des équipes sur le terrain, passer du temps auprès des opérateurs, peu de temps à consacrer à la transmission du message Qualité à un groupe de CAIC
<b>CAIC</b>	Atteindre les objectifs fixés	Les anomalies liées aux équipements	Habilitation des opérateurs dans la réalisation des tâches, expérience, savoir faire	Suivre et respecter les consignes

Tableau 10 : Analyse stratégique des organisations dans le cas de la démarche BeQuality

Chaque acteur de la démarche BeQuality présente des enjeux, des contraintes et des comportements différents. Mais ces différences doivent converger vers un objectif commun : la qualité des produits fabriqués. Les 4 acteurs peuvent tirer des avantages au travers de cette démarche qualité :

- L'AQ voit les écarts diminuer
- Grâce à la baisse des non-conformités, les responsables de production n'auront plus besoin d'avoir recours au retraitement qui engendre des coûts
- Les agents de maîtrise auront moins d'écart à gérer (investigation, recherche de la cause racine...) et pourront se consacrer à d'autres sujets (projet d'amélioration des synthèses, management...).
- Les CAIC gagnent en compétence, ils comprennent le sens des exigences demandées et ils sont d'autant plus investis dans leurs tâches.

## **Conclusion**

Le management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique est une exigence régie par un certain nombre de règles, dans le but d'assurer la sécurité des patients, l'efficacité et la qualité des produits fabriqués.

La Qualité n'est pas propre au service Assurance Qualité, mais implique toute personne travaillant dans une entreprise pharmaceutique et ce, quel que soit sa fonction. L'un des aspects nécessaires à un système de management de la qualité bien géré est la composante humaine, que l'on retrouve notamment dans la formation du personnel. C'est pourquoi, les entreprises dans leur intérêt développent davantage la formation de leur personnel et sont amenées à changer leurs pratiques dans ce domaine pour rester compétitives. Ainsi, le changement de modèle de la formation dite traditionnelle mène vers une logique de développement continu.

Sur le site de production de Merck Santé Meyzieu, le challenge a été d'autant plus grand, qu'il a fallu mettre en place la démarche de formation en continu BeQuality, sur un site de production de principe actif. En effet, la réglementation des matières premières à usage pharmaceutiques a connu une évolution exponentielle de ses exigences ces dernières années. Pour rester compétitif, le choix de l'entreprise a été de mettre l'accent sur la formation en continue des BPF de son personnel opérationnel.

L'Assurance Qualité est un service support de la production. En tant que tel il doit être au plus près de la réalité du terrain tout en veillant à faire respecter les exigences réglementaires. Ainsi, la volonté première de la démarche BeQuality est d'apporter des notions de qualité auprès des opérateurs durant leurs activités. Il s'agit de donner un sens concret aux écrits des bonnes pratiques dans l'industrie du médicament pour qu'ils soient bien compris et respectés de tous. La réussite de ce projet est basée sur la capacité à fédérer le personnel d'encadrement terrain pour relayer le message qualité délivré à l'issue de la visite BeQuality aux opérateurs. Un travail commun entre le service AQ et les services opérationnels est donc indispensable, et doit être soutenu par la Direction pour mener à bien une telle démarche. C'est cet aspect qui a été le plus long à mettre en place dans une entreprise en mutation (changement dans l'organisation, nouveaux rythmes de production...).

Après une première année, le bilan de la démarche BeQuality est positif sur le site de Meyzieu. Cependant, Il est encore trop tôt pour pouvoir mesurer son efficacité, car cette démarche gère

l'humain et son comportement. Néanmoins, l'investissement des binômes de visiteurs est indéniable puisque toutes les visites planifiées en 2016 ont été réalisées. L'activation des axes stratégiques de la maison des opérations relatifs à la qualité peut être une réelle opportunité pour la démarche BeQuality. Avoir le soutien d'une démarche globale permettra d'avoir une implication encore plus grande des acteurs (visiteurs et personnes visitées). Aussi, la brique « culture qualité » une fois activée permettrait d'avoir un indicateur qualitatif, pour mesurer l'effet des visites BeQuality. L'impact de ces visites pourrait notamment se faire ressentir avec la baisse des écarts qui ont pour origine le personnel opérationnel. Cependant, les écarts liés aux erreurs humaines peuvent continuellement être réduits en travaillant également sur la formation au poste car certaines erreurs peuvent être dues à une méconnaissance des BPF mais aussi à des lacunes d'ordre théorique. Par conséquent, la qualification lors de l'embauche doit être considérée à part entière (partage d'expérience, tutorat...).

Pour développer l'aspect comportemental de la démarche BeQuality dans un grand groupe pharmaceutique tel que Merck, il peut être envisagé de faire un échange entre les opérateurs des sites Merck Chimie (division Performance Materials) et Merck Pharmacie (division Serono) qui utilisent les substances actives fabriquées pour le façonnage des médicaments. Il s'agit de donner une image concrète de l'utilisation finale des API fabriqués chez les clients. Cette immersion peut générer une réflexion sur les pratiques et le comportement des opérateurs du secteur chimique. Ils verront les exigences d'une industrie pharmaceutique soumise aux BPF Partie I et comprendront mieux la nécessité de fournir des matières conformes dans l'intérêt de la santé publique.

Le choix de la démarche BeQuality pour apporter une formation continue aux BPF, consiste à réaliser des visites en atelier sur des activités ciblées afin de délivrer un message qualité qui sera relayé par l'encadrement de proximité. Cependant, le e-learning peut être utilisé pour les modules de formation BPF. C'est un support de formation simple et reproductible pour l'ensemble du personnel de l'entreprise. Le e-learning semble être une alternative intéressante au surcroît des demandes et besoins de la formation continue. Pour ce faire, il faut disposer de certaines commodités (postes informatiques, accès) et de l'adhésion des personnes à ce nouveau mode de formation (outil informatique impersonnel, environnement du logiciel...).

Associer les visites BeQuality aux visites BeSafe déjà présentes sur le site de Meyzieu a été une stratégie dans la mise en place de la démarche. Compte tenu de la bonne réalisation de l'ensemble des visites communes planifiées sur l'année 2016, il sera proposé lors de l'élaboration du prochain planning des visites, de séparer la démarche BeQuality de la démarche BeSafe. Même si ces deux démarches concernent le comportement opérationnel, elles restent dans le fond différentes dans la réalisation. L'objectif est d'affirmer l'identité des visites BeQuality désormais connues sur le site.

Enfin, réussir à ancrer une culture Qualité BPF pérenne sur un site de production de principes actifs est un travail de longue haleine, et les résultats ne seront visibles que dans la durée. Le défi est de maintenir impliqués les différents acteurs dans cette course de fond pour être et demeurer Qualité.

## Bibliographie

- [1] J.-D. MALLET, « Une vague d'amendements déferle sur le guide Européen des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) », *La Vague*, vol. 32, p. 10-12.
- [2] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, *Bonnes pratiques de fabrication N°2015/12 bis Fascicule spécial*.
- [3] R. SENNOUN, « Relations de l'ICH Q10 « Système qualité pharmaceutique » avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services », Thèse, Université de Lorraine, 2012.
- [4] S. Rolland, « Un bilan de 20 ans de certification des systèmes de management de la qualité : les apports perçus de la certification ISO 9000 par les managers », *Manag. Avenir*, vol. 29, n° 9, p. 31, 2009.
- [5] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, *Bonnes pratiques de fabrication Partie I chapitre 1 N°2015/12 bis Fascicule spécial*.
- [6] J. Donon-Maigret, « Mise en place d'un système qualité pharmaceutique en conformité avec l'ICH Q10 : "pharmaceutical quality system" », *Vague A3P Assoc. Pour Prod. Propres Stériles*, vol. 37.
- [7] David Begg Associates, « 1 ICH Q10 – Delivering a Modern Effective Pharmaceutical Quality System slide 26 ».
- [8] European Medicines Agency, « ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system ». [En ligne]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002871.pdf). [Consulté le : 06-mars-2016].
- [9] J. Donon, « ICH Q10, système qualité pharmaceutique », *La Vague, A3P (Association pour les produits propres et stériles)*, vol. 28, p. 11-13.
- [10] « Avis d'experts - AKTEHOM ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.aktehom.com/notre-point-de-vue/>. [Consulté le : 27-févr-2016].

- [11] « Choisir et appliquer les normes de la famille ISO 9000 version 2015 ». [En ligne]. Disponible sur : [http://www.iso.org/iso/fr/iso\\_9000\\_selection\\_and\\_use-2009.pdf](http://www.iso.org/iso/fr/iso_9000_selection_and_use-2009.pdf). [Consulté le : 07-mars-2016].
- [12] « Choisir et appliquer les normes de la famille ISO 9000 version 2009 ». [En ligne]. Disponible sur : [http://www.iso.org/iso/fr/iso\\_9000\\_selection\\_and\\_use-2009.pdf](http://www.iso.org/iso/fr/iso_9000_selection_and_use-2009.pdf). [Consulté le : 07-mars-2016].
- [13] Organisation internationale de normalisation, « Principe de management de la qualité ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.iso.org/iso/fr/pub100080.pdf>. [Consulté le : 06-févr-2016].
- [14] Moha, « PDCA, la roue de Deming », 01-janv-2013. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.kaizen-skills.ma/pdca-la-roue-de-deming/>. [Consulté le : 18-sept-2016].
- [15] « Bonnes pratiques de fabrication N°2015/12 bis Fascicule spécial, Partie III “Système Qualité Pharmaceutique ICH Q10”, Chapitre 3 ».
- [16] « Industrie - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Industrie>. [Consulté le : 18-sept-2016].
- [17] « Procédure Interne groupe Merck Traitement des écarts qualité ».
- [18] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, *Bonnes pratiques de fabrication Partie I chapitre 9 N°2015/12 bis Fascicule spécial*.
- [19] « Procédure Interne groupe Merck Gestion des changements ».
- [20] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, *Bonnes pratiques de fabrication Partie II chapitre 2 N°2015/12 bis Fascicule spécial*.
- [21] European Medicines Agency, « ICH guideline Q9 on quality risk management ». [En ligne]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002873.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf). [Consulté le : 06-mars-2016].
- [22] « Procédure Interne groupe Merck Gestion des risques Qualité ».

- [23] « Code du Travail-Loi n° 71-575 du 16 juillet 1971 portant organisation de la formation professionnelle continue dans le cadre de l'éducation permanente », *legifrance.gouv.fr*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000687666&categorieLien=cid>. [Consulté le : 11-févr-2016].
- [24] A. GENTINA, « Mise en place d'un système de formation du personnel : Enjeux, atouts et mise en oeuvre. Exemple dans un service qualité d'une industrie pharmaceutique », Thèse, Université Claude Bernard Lyon 1, 2006.
- [25] « Code du travail - Article L900-1 », *legifrance.gouv.fr*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072050&idArticle=LEGIARTI000006651091&dateTexte=&categorieLien=cid>. [Consulté le: 11-févr-2016].
- [26] S. Boudabbous, « L'entreprise à l'heure de la formation », *Rev. Sci. Gest.*, vol. n°226-227, n° 4, p. 115-124, oct. 2007.
- [27] « NTL Institute ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ntl.org/>. [Consulté le: 11-nov-2016].
- [28] E. M. Francis, « A Balanced Approach: Combining Traditional and Differentiated Instruction slide 10 ».
- [29] C. Jannings et J. Wargnier, « 70:20:10 Explorer les nouveaux territoires d'apprentissage », *CrossKnowledge*.
- [30] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, *Bonnes pratiques de fabrication Partie I chapitre 2 N°2015/12 bis Fascicule spécial*.
- [31] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, *Bonnes pratiques de fabrication Partie II chapitre 3 N°2015/12 bis Fascicule spécial*.
- [32] P. Bélanger, S. Daniau, et M. Larivière, « La formation continue dans un secteur d'activité à haute intensité de savoir : les entreprises biopharmaceutiques ».[En ligne]. Disponible sur : [http://www.wallnetwork.ca/resources/Belanger\\_Biopharm\\_April\\_2007.pdf](http://www.wallnetwork.ca/resources/Belanger_Biopharm_April_2007.pdf) [Consulté le : 27-févr-2016].

- [33] « Le développement professionnel continu (DPC) - Nos missions - Ordre National des Pharmaciens ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/L-examen-de-la-capacite-a-exercer-la-pharmacie/Le-developpement-professionnel-continu-DPC>. [Consulté le : 07-août-2016].
- [34] « Le développement professionnel continu (DPC) ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.uniformation.fr/Employeurs/Enjeux-RH/Le-developpement-professionnel-continu-DPC>. [Consulté le : 07-août-2016].
- [35] Bogmis Aaron Innocent, « Pyramide documentaire ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.bogmisailac.org>. [Consulté le : 08-mai-2016].
- [36] « Document interne groupe Merck ».
- [37] J.-L. Moncler, « Qualité et Formation. La démarche Qualité dans un projet de formation ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.jlmconsultant.fr/xx/qualiteformation.pdf>. [Consulté le : 07-août-2016].
- [38] « Procédure interne groupe Merck BeSafe ».
- [39] The Institute of Quality Assurance (IQA), *PS 9004 A Guide to the GMP requirements of PS9000:2001 Pharmaceutical packaging materials*.
- [40] « PS series ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.pqg.org/pharma/publications/ps-series>. [Consulté le : 11-nov-2016].
- [41] P. Voyer, *Tableaux de Bord de Gestion et Indicateurs de Performance*. PUQ, 1999.
- [42] « Tableaux de bord et indicateurs pour une performance durable », *BPMS.info*, 15-sept-2009. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.bpms.info/tableaux-de-bord-et-indicateurs-pour-une-performance-durable/>. [Consulté le : 16-mai-2016].
- [43] C. Michon, « Management et communication interne : les six dimensions qu'il faut considerer », *Commun. Organ.*, n° 5, mai 1994.
- [44] F. Dupuy, « Analyse stratégique des organisations et des systèmes ». [En ligne]. Disponible sur : [http://www.francoisdupuy.com/ecrits/fiches/index\\_fiches.html](http://www.francoisdupuy.com/ecrits/fiches/index_fiches.html). [Consulté le : 17-févr-2016].

## **Annexes**

## Annexe 1 : première version de la fiche d'organisation des visites utilisée pendant la phase introductive

### Organisation du déroulement des Visites BeQuality

RESPONSABLE	ACTION	DOCUMENTATION
AQ	Planification et préparation des visites BeQuality	-Planning des visites -Support d'enregistrement des visites - Checklist des questions à poser - 2 Copies des parties des BPF à aborder lors de la visite

#### DEROULEMENT DES VISITES

AQ + Responsable de service	Prise de RDV en fonction du planning ou inspiré d'un évènement (FE, réclamation...)	
AQ + Responsable de service	Observation des pratiques en l'état sur le terrain	
AQ + Responsable de service	Etat des lieux des connaissances BPF	Support d'enregistrement de la visite
AQ + Responsable de service	Discussion, rappels BPF	Support d'enregistrement de la visite
AQ + Responsable de service	Rédaction du compte rendu transmission des points relevés à l'AM	Support d'enregistrement de la visite
AM en poste (Chef d'équipe)	Restitution des points importants relevés lors de la visite à son équipe (Message Qualité), traitement des actions correctrices	Support d'enregistrement de la visite
AQ + Responsable de service	Récupération de la fiche de travail	Support d'enregistrement de la visite

#### SUIVI DES VISITES

AQ	Archivage	Classeur archivage BeQuality
----	-----------	------------------------------

## Annexe 2 : Première version de la fiche de travail utilisée lors de la phase introductive

Visite Qualité axée sur le comportement Fiche de Travail BeQuality			
N° de Visite :		Date :	
Lieu de la visite :			
Binôme de visiteur :			
Poste visité :			
Éléments de connaissance relevés			
Pouvez-vous m'expliquer votre activité ?			
Quels sont les risques Qualité que vous rencontrez au cours de votre activité ?			
Qu'est-ce que vous vérifiez pour éliminer ces risques Qualité ?			
Qu'est-ce qui peut vous permettre d'éliminer ces risques Qualité ?			
Quels sont les points importants selon vous pour fabriquer un « bon produit » ?			

**Éléments discutés/ Rappels BPF**

**Suivi des procédures / feuilles de marches/ fiches d'instruction:** ne faire que ce qui est écrit en cas de doute vérifier à nouveau la documentation

**Traçabilité :** marquer précisément tout ce qui est fait dans les logbook, feuilles de marches...

**Hygiène :** respecter les règles d'habillage pour protéger au mieux le produit

**Manutention :** faire attention à soi et au matériel, assurer qu'à tout moment rien n'a pu altérer la qualité du produit

**Partie des BPF liée au poste visité**

**Autres points observés pouvant avoir un impact sur le bon comportement**

**Action(s) correctrice(s)**

**Points à présenter à l'ensemble de l'équipe : Message Qualité**

**Date/Visas**

Date :

AM :

**Opérateurs : Nom/Prénom/Signature**


## Annexe 3 : Organisation des visites communes BeSafe BeQuality version 1



### Organisation du déroulement des Visites BeQuality

RESPONSABLE	ACTION	DOCUMENTATION
<b>1-PLANIFICATION ET PREPARATION</b>		
AQ	Prise de RDV en fonction du planning ou inspiré d'évènements	Planning des visites
AQ	Préparation de la visite : chapitre BPF lié au poste à visiter	Fiche de travail BeQuality exemplaire Qualité
<b>2-VISITE</b>		
AQ + Visiteur BeSafe!*	Observation des pratiques en l'état sur le terrain	Fiche de travail BeQuality exemplaire Qualité
AQ + Visiteur BeSafe!*	Etat des lieux des connaissances BPF	Fiche de travail BeQuality exemplaire Qualité
AQ + Visiteur BeSafe!*	Discussion, rappels BPF	Fiche de travail BeQuality exemplaire Qualité
AQ + Visiteur BeSafe!*	Définition des actions correctrices si besoin	Fiche de travail BeQuality exemplaire service visité
<b>3-REDACTION MESSAGE QUALITE</b>		
AQ	Rédaction du message Qualité et transmission des points relevés à l'encadrement de proximité	Fiche de travail BeQuality exemplaire service visité
<b>4-RELAIS DU MESSAGE QUALITE</b>		
Encadrement de proximité	Relais du message Qualité auprès de ses collaborateurs et traitement des actions correctrices si besoin	Fiche de travail BeQuality exemplaire service visité
Encadrement de proximité	Transmission de la fiche de travail après avoir vu l'ensemble des collaborateurs (délais de 15 jours)	Fiche de travail BeQuality exemplaire service visité
<b>5-SUIVI DES VISITES</b>		
AQ	Archivage des deux exemplaires de la fiche de travail BeQuality	Classeur archivage BeQuality

\* Visiteur BeSafe! intervient pour la partie relative à la sécurité



#### Annexe 4 : Fiche de travail BeQuality utilisée lors des visites communes version 1

Fiche de Travail BeQuality : Exemple service Qualité			
N° de Visite :		Date :	Nom personne visitée:
Lieu de la visite :			
Binôme de visiteurs :			
Poste visité :			
Éléments discutés/ Rappels BPF			
Suivi des procédures / feuilles de marches/ fiches d'instruction: ne faire que ce qui est écrit en cas de doute vérifier à nouveau la documentation			
Traçabilité : marquer précisément tout ce qui est fait dans les logbook, feuilles de marches...			
Hygiène : respecter les règles d'habillement pour protéger au mieux le produit			
Manutention : faire attention à soi et au matériel, assurer qu'à tout moment rien n'a pu altérer la qualité du produit			
Chapitre(s) des BPF lié(s) au poste visité			
Autres points observés pouvant avoir un impact sur la qualité du produit			



## Fiche de Travail BeQuality : Exemple service Qualité

Éléments de connaissance relevés	Satisfaisant*
<p><b>Pouvez-vous m'expliquer votre activité ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'opérateur est capable d'expliquer son activité de manière précise</li> </ul> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>1 2 3 4</p> <p>Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Oui</p>
<p><b>Quels sont les risques Qualité que vous rencontrez au cours de votre activité ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'opérateur est conscient du risque Qualité lié à son activité</li> </ul> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>1 2 3 4</p> <p>Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Oui</p>
<p><b>Qu'est-ce que vous vérifiez pour éliminer ces risques Qualité ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'opérateur par son comportement agit pour éliminer ces risques Qualité</li> </ul> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>1 2 3 4</p> <p>Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Oui</p>
<p><b>Qu'est-ce qui peut vous permettre d'éliminer ces risques Qualité?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'opérateur connaît l'existence des procédures</li> <li>- L'opérateur sait où trouver les procédures à proximité de son poste</li> <li>- L'opérateur respecte les règles d'habillement</li> <li>- L'opérateur a conscience de l'importance de la traçabilité en temps réel</li> </ul> <p>.....</p>	<p>1 2 3 4</p> <p>Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Oui</p> <p>1 2 3 4</p> <p>Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Oui</p> <p>1 2 3 4</p> <p>Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Oui</p> <p>1 2 3 4</p> <p>Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Oui</p>
<p><b>Quels sont les points importants selon vous pour fabriquer un produit de qualité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'opérateur est capable de nous expliquer ce qu'est un produit de qualité</li> <li>- L'opérateur est capable d'associer l'impact de l'environnement de travail à la qualité du produit (propreté, hygiène, température, pression...)</li> </ul> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>1 2 3 4</p> <p>Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Oui</p> <p>1 2 3 4</p> <p>Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Oui</p>

\* 1 : Pas satisfaisant - 2 : Peu satisfaisant - 3 : Satisfaisant – 4 : Très satisfaisant



**Fiche de Travail BeQuality : Exemple Service Visité**

<b>N° de Visite :</b>		<b>Date :</b>	
<b>Lieu de la visite :</b>			
<b>Binôme de visiteurs :</b>			
<b>Poste visité :</b>			

**1 - Points à présenter à l'ensemble de l'équipe : Message Qualité**

**2- Restitution du Message Qualité**

Encadrement de proximité :

Le :

Signature :

Collaborateurs (Nom /date/ signature)




3-Action(s) correctrice(s)			
Action(s) :	Délais :	Acteur(s) :	Réalisé le :
<b>Commentaire(s)</b>			
Encadrement de proximité : Nom/date/signature :			

Retour AQ	
AVANT LE : (délais de 15 jours)	AQ : Nom/date/signature :



## Annexe 5 : Nouvelle version de l'organisation après 3 mois de lancement version 2



### Organisation du déroulement des Visites BeQuality

RESPONSABLE	ACTION	DOCUMENTATION
<b>1-PLANIFICATION ET PREPARATION</b>		
AQ	Prise de RDV en fonction du planning ou inspiré d'évènements	Planning des visites
AQ	Préparation de la visite : chapitre BPF lié au poste à visiter	Fiche de travail BeQuality exemplaire Qualité
<b>2-VISITE</b>		
AQ + Visiteur BeSafe!*	Observation des pratiques en l'état sur le terrain	Fiche de travail BeQuality exemplaire Qualité
AQ + Visiteur BeSafe!*	Etat des lieux des connaissances BPF	Fiche de travail BeQuality exemplaire Qualité
AQ + Visiteur BeSafe!*	Discussion, rappels BPF	Fiche de travail BeQuality exemplaire Qualité
AQ + Visiteur BeSafe!*	Définition des actions correctrices si besoin	Fiche de travail BeQuality exemplaire service visité
<b>3-REDACTION MESSAGE QUALITE</b>		
AQ	Rédaction du message Qualité qui ressort de la visite	Diaporama retour sur les évènements qualité (mensuel)
<b>4-RELAIS DU MESSAGE QUALITE</b>		
Encadrement de proximité	Relais du message Qualité auprès de ses collaborateurs et traitement des actions correctrices si besoin	Diaporama retour sur les évènements qualité (mensuel) Fiche de sensibilisation
Encadrement de proximité	Transmission de la fiche de sensibilisation après avoir vu l'ensemble des collaborateurs (délais de 15 jours)	Diaporama retour sur les évènements qualité (mensuel) Fiche de sensibilisation
<b>5-SUIVI DES VISITES</b>		
AQ	Archivage de la fiche de travail BeQuality	Classeur archivage BeQuality Scan pour enregistrement sur le réseau

\* Visiteur BeSafe! intervient pour la partie relative à la sécurité



## Annexe 6 : Nouvelle version de la fiche de travail après 3 mois de lancement version 2

Fiche de Travail BeQuality				
N° de Visite :		Date :		Nom personne visitée:
Lieu de la visite :				
Binôme de visiteurs :				
Poste visité :				
Eléments discutés/ Rappels BPF				
Suivi des procédures / feuilles de marches/ fiches d'instruction: ne faire que ce qui est écrit en cas de doute vérifier à nouveau la documentation				
Traçabilité : marquer précisément tout ce qui est fait dans les logbook, feuilles de marches...				
Hygiène : respecter les règles d'habillement pour protéger au mieux le produit				
Manutention : faire attention à soi et au matériel, assurer qu'à tout moment rien n'a pu altérer la qualité du produit				
Chapitre(s) des BPF lié(s) au poste visité				
Autres points observés pouvant avoir un impact sur la qualité du produit				
Points à intégrer dans le retour sur les événements qualité				



## Fiche de Travail BeQuality

Éléments de connaissance relevés	Satisfaisant*																																				
<p><b>Pouvez-vous m'expliquer votre activité ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'opérateur est capable d'expliquer son activité de manière précise</li> </ul> <p>.....</p> <p>.....</p>	<table style="margin: auto;"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Oui</td> </tr> </table>		1	2	3	4		Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui																								
	1	2	3	4																																	
Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui																																
<p><b>Quels sont les risques Qualité que vous rencontrez au cours de votre activité ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'opérateur est conscient du risque Qualité lié à son activité</li> </ul> <p>.....</p> <p>.....</p>	<table style="margin: auto;"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Oui</td> </tr> </table>		1	2	3	4		Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui																								
	1	2	3	4																																	
Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui																																
<p><b>Qu'est-ce que vous vérifiez pour éliminer ces risques Qualité ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'opérateur par son comportement agit pour éliminer ces risques Qualité</li> </ul> <p>.....</p> <p>.....</p>	<table style="margin: auto;"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Oui</td> </tr> </table>		1	2	3	4		Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui																								
	1	2	3	4																																	
Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui																																
<p><b>Qu'est-ce qui peut vous permettre d'éliminer ces risques Qualité?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'opérateur connaît l'existence des procédures</li> <li>- L'opérateur sait où trouver les procédures à proximité de son poste</li> <li>- L'opérateur respecte les règles d'habillement</li> <li>- L'opérateur a conscience de l'importance de la traçabilité en temps réel</li> </ul> <p>.....</p> <p>.....</p>	<table style="margin: auto;"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Oui</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Oui</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Oui</td> </tr> </table>		1	2	3	4		Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui		1	2	3	4		Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui		1	2	3	4		Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui
	1	2	3	4																																	
Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui																																
	1	2	3	4																																	
Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui																																
	1	2	3	4																																	
Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui																																
<p><b>Quels sont les points importants selon vous pour fabriquer un produit de qualité?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'opérateur est capable de nous expliquer ce qu'est un produit de qualité</li> <li>- L'opérateur est capable d'associer l'impact de l'environnement de travail à la qualité du produit (propreté, hygiène, température, pression...)</li> </ul> <p>.....</p> <p>.....</p>	<table style="margin: auto;"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Oui</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Oui</td> </tr> </table>		1	2	3	4		Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui		1	2	3	4		Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui												
	1	2	3	4																																	
Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui																																
	1	2	3	4																																	
Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui																																

\* 1 : Pas satisfaisant - 2 : Peu satisfaisant - 3 : Satisfaisant - 4 : Très satisfaisant



## Annexe 7 : Exemple de cartographie

### Ouverture de ligne : Préparation et Chargement du Stéarate de Magnésium



<p>Zone de risque Qualité</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Contamination du produit fini (poils...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Erreur sur la quantité à charger entraînant une non-conformité du produit fini</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Contamination du produit fini (fibres, étiquettes et papier du sac de stéarate...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ouverture de ligne, risque de contamination du produit fini</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Contamination des outils de prélèvement</li> <li>➤ Contamination lors du chargement suivant</li> <li>➤ Traçabilité</li> </ul>
<p>Moyens mis en œuvre</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Procédures règles d'habillage (blouse, charlotte, gants, cache barbe, lunettes de sécurité et masque à poussière)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Contrôle des balances avec des poids étalons</li> <li>➤ Double contrôle du calcul et des quantités à préparer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Préparation sous flux laminaire</li> <li>➤ Réconciliation des étiquettes pour chaque sac de <u>StMg</u></li> <li>➤ Découpe soignée du sac papier du <u>StMg</u> avec des ciseaux dédiés</li> <li>➤ Transfert du stéarate dans des saches transparentes en plastique qui permet de réaliser un contrôle visuel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Flux laminaire au-dessus du trou d'homme du mélangeur</li> <li>➤ Contrôle de la pression de la hotte avant chargement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Nettoyage du poste et des outils de prélèvement</li> <li>➤ Remplissage de la fiche de chargement du stéarate de magnésium en temps réel</li> </ul>



8.52 Lorsque les substances actives sont manipulées après leur purification, des précautions doivent être prises pour éviter leur contamination

## Annexe 8 : Indicateur de suivi de réalisation des visites

# Tableau de bord

Indicateurs	Période référence	Périodicité mesure et communication	Résultat 2015	Cible 2016	janv-16	févr-16	mars-16	Cible Q1	avr-16	mai-16	juin-16	Cible Q2	juil-16	août-16	sept-16	Cible Q3	oct-16	nov-16	déc-16	Cible Q4	Tendance
Réalisation des Visites BeQuality	trimestre	mensuelle	NA	100 %	11%	16%	26%	32%	47%	53%	58%	58%	58%	63%	74%	68%	78%	95%	100%	100 %	

En ligne/Meilleur				
Dérive mineure ou risque de dérive				
Dérive majeure				

## Annexe 9 : La brique culture qualité de la maison des opérations Merck

### Q1 : Dans quelle mesure la Culture Qualité est-elle ancrée dans votre organisation ?

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Vision de la Qualité de Merck	La Vision de la Qualité est communiquée et disponible.	La Vision de la Qualité est affichée et connue de tous les employés.	Des premiers pas ont été entrepris pour relier la Vision de la Qualité à des actions.	La Vision de la Qualité est déclinée dans les plans d'actions et dans la stratégie des unités.
Indicateurs de Qualité	Les indicateurs définis par l'Assurance Qualité du Groupe (réclamations, retours, FTR) et la Division (indicateurs spécifique à la division) sont ventilés et mesurés de manière robuste.	Des plans d'action pour améliorer ces mesures sont en place. Des indicateurs supplémentaires et des niveaux cibles importants pour l'unité sont ajoutés aux exigences du Groupe et de la Division.	Des plans d'amélioration continue pour ces indicateurs sont mis en œuvre de manière proactive.	En plus du niveau 3, un Tableau de Bord Qualité est affiché pour tous les employés avec fixation d'objectifs, tendances et revue des réalisations.
Cercles Qualité et plateformes d'échange	Des ateliers et des réunions ad-hoc ou au cas par cas pour l'amélioration de la qualité sont en place. Pas de processus régulier.	Des revues Qualité sont disponibles et sont utilisées et discutées au niveau des unités pour identifier les possibilités d'amélioration de la qualité.	Des réunions périodiques de BPS et des ateliers de "leçons tirées" sont en place au niveau des unités avec les plans d'actions et les contrôles de réalisation qui en découlent.	Niveau 3 plus un processus défini en place pour inclure les informations externes à l'unité respective afin d'améliorer encore plus la Qualité.

### Q2 : Est-ce que la direction traite de manière proactive les sujets Qualité ?

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Leadership inspirant - servir d'exemple	La Qualité est vue comme un fardeau bureaucratique. "La Qualité n'est pas pratiquée".	Les règles sont suivies, mais on ne s'identifie pas à elles.	Le chef de l'unité démontre : "Je m'en soucie, donc vous aussi". La direction de l'unité assume la responsabilité en matière de Qualité dans leur programme.	Il existe un engagement clair et des preuves que des actions sont entreprises allant au-delà des exigences des clients, des supérieurs, des autorités.
La Qualité comme sujet de discussion ?	La Qualité n'est à l'ordre du jour que quand il y a un problème.	La Qualité est un sujet au niveau opérationnel (ex. : ateliers, bureaux).	La Qualité est à l'ordre du jour des réunions des hauts dirigeants des unités. Les opportunités d'amélioration et les réussites sont traitées.	Toujours, à tous les niveaux. Dans les bonnes comme dans les mauvaises périodes.
Fixation d'objectifs	Les objectifs Qualité sont intégrés aux tableaux de bord (scorecard) des unités.	Les objectifs Qualité sont ventilés aux fonctions Qualité.	Les objectifs Qualité sont ventilés à des fonctions choisies en dehors de l'organisation Qualité. Des objectifs à court, moyen et long terme sont fixés.	Les objectifs Qualité sont ventilés du haut vers le bas et transversalement. Ils sont régulièrement revus. Les objectifs sont très visibles et montrent des attentes plus élevées.
Communication	La Qualité et la Culture Qualité ne font pas régulièrement partie de la communication locale.	Il y a une communication régulière, mais elle ne couvre pas tous les destinataires potentiels (ex. : du haut vers le bas).	En plus du niveau 2, TOUS les destinataires potentiels sont couverts.	Un plan de communication pour la Qualité est défini, mis en œuvre et exécuté. La vision, les valeurs, les objectifs et les avancées sont communiqués.
Responsabilisation	On dit aux gens ce qu'ils doivent faire. Les gens font ce qu'on leur dit de faire.	On peut lever la main pour suggérer des actions d'amélioration de la Qualité.	Une place est accordée pour développer des compétences afin d'améliorer la Qualité, des outils et des processus sont à portée de main. Les règles sont communiquées, des mesures sont définies.	La direction a permis au personnel de mettre en œuvre des améliorations de Qualité de manière responsable.

### Q3 : Dans quelle mesure le personnel de votre unité est-il engagé vis-à-vis de la Qualité ?

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Culture positive de l'erreur	Les échecs et les problèmes qualité sont cachés. Les audits internes ne sont pas considérés comme une opportunité de traiter les problèmes Qualité.	Les rapports sur les échecs et les problèmes qualité sont reconnus, mais pas encouragés. Les observations sont identifiées, mais ne sont pas bienvenues.	Les rapports sur les échecs et les problèmes qualité sont encouragés. Les causes profondes sont analysées. Les observations des audits et des inspections sont accueillies comme des opportunités d'amélioration.	Niveau 3 plus périmètre en dehors de son propre domaine de responsabilité pour des améliorations de la Qualité. Prévenir et non juste corriger - dans les autres domaines fait également partie de la culture quotidienne.
Formation	Les employés sont formés à l'application de certains outils. Formation au contenu et à l'exécution des SOP.	Des formations Qualité et des formations techniques spécifiques sont disponibles et dispensées pour le poste respectif.	Un plan de formation Qualité défini et adapté aux aspects Qualité du poste respectif dans toutes les fonctions est disponible. Le succès est évalué, suivi et documenté.	En plus des niveaux 2 et 3, la sensibilisation à la Qualité et l'attitude Qualité font partie d'un programme de formation périodique.
Attentes des clients	Les attentes des clients internes et externes sont partiellement connues.	Les attentes des clients internes et externes sont connues, mais seulement partiellement satisfaites. Un processus pour recueillir les attentes des clients est partiellement utilisé.	Les attentes des clients sont satisfaites. Un processus pour recueillir les attentes des clients (ex. : réclamations, enquêtes, audits de clients, etc.) est utilisé en routine.	Les opportunités d'aller au-delà des attentes des clients sont exploitées. Les retours des clients sont évalués, des actions en découlent et sont mises en œuvre.
Sensibilisation et engagement	Le développement et la communication des concepts et de la culture Qualité relèvent de la direction de l'unité Qualité. La sensibilisation aux exigences Qualité est limitée à la sphère d'activité de l'individu.	Les concepts et la culture Qualité sont étendus aux interfaces des unités Qualité. La sensibilisation comprend les étapes adjacentes des processus.	Les concepts et la culture Qualité sont étendus à toutes les unités.	Les processus sont gérés. La responsabilité des processus entre les unités fonctionnelles est définie. La sensibilisation et l'engagement sont évidents à tous les niveaux de l'organisation.

### Q4 : Est-ce que l'environnement permet de délivrer la Qualité attendue ?

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Réglementations	Toutes les réglementations en vigueur sont connues, mais une synthèse complète n'est pas disponible.	Une synthèse complète est disponible et donnée à toutes les personnes concernées.	En plus du niveau 2, toutes les réglementations pertinentes pour l'unité sont connues, comprises et les employés sont formés. Le système de gestion de la qualité sera mis à jour à temps.	En plus du niveau 3, les nouvelles réglementations sont anticipées. Des préparations pour être conforme aux nouvelles réglementations seront faites en temps opportun. Un processus pour appuyer cette approche existe.
Standards internes	Les standards et les instructions Qualité locaux sont connus, compris, respectés et des formations sont dispensées.	En plus du niveau 2, les standards du Groupe et de la Division sont disponibles pour toutes les personnes concernées.	Une synthèse complète des standards locaux, de la Division et du Groupe est connue, comprise, respectée et des formations sont dispensées.	En plus du niveau 3, les descriptions de postes, les besoins et les plans de formation sont définis, exécutés et documentés dans le système global pour tous les postes.
Environnement de travail	Un environnement de travail adapté pour la Qualité souhaitée n'est pas défini.	L'environnement de travail nécessaire est défini, mais il n'est que partiellement mis en place. Il est en ligne avec les priorités issues d'une évaluation des risques.	Adapté aux besoins : L'environnement de travail nécessaire est en place et confirmé par une évaluation des risques. Une maintenance périodique est décrite et exécutée.	Dépasse l'adaptation aux besoins : Les conditions sont à l'état de l'art, permettent de délivrer la qualité souhaitée et de répondre totalement aux attentes des clients. Des ressources, des équipements, des espaces et des processus suffisants sont disponibles.

### Q5 : Est-ce que des processus et des outils sont en place pour délivrer la Qualité attendue ?

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Penser et agir dans les processus	La responsabilité est limitée au domaine d'activité direct.	Les étapes adjacentes des processus sont comprises. Les attentes sur les étapes adjacentes sont exprimées.	Des processus de bout en bout sont définis et gérés.	Des processus de bout en bout sont définis et gérés. Des données pertinentes sur la bonne qualité sont disponibles et évaluées. La responsabilité des processus est clairement définie, les données d'entrée et de sortie critiques des processus sont connues et contrôlées.
Change Control (maîtrise des changements)	Le processus de Change Control n'est pas respecté pour tous les changements. La définition de "changement" n'est pas claire.	Le processus et la définition sont clairs, connus et respectés. Une évaluation du risque est réalisée, les conséquences sont prises en compte.	Niveau 2 y compris des contrôles d'efficacité.	Niveau 3 y compris des ateliers sur les leçons tirées.
Gestion des CAPA	Le processus de gestion des CAPA n'est que partiellement appliqué.	Le processus est totalement appliqué dans tous les cas importants. Une gestion des CAPA basée sur les risques est en place.	En plus du niveau 2, une analyse APPROFONDIE des causes profondes, des actions correctives ROBUSTES, des actions préventives AMBITIEUSES et de REELS contrôles d'efficacité sont entrepris.	En plus du niveau 3, la récurrence des CAPA est vérifiée, surveillée et suivie, y compris le partage des bonnes pratiques (BPS).
La Qualité intégrée aux processus	"La Qualité par des tests" - les données de sortie des processus sont vérifiées. Le contrôle en cours de processus n'est implémenté que pour certaines étapes sélectionnées des processus.	Certains processus sont surveillés. En cas de problèmes ou de comportement inattendu du processus, le processus est revu rétrospectivement (SPI).	La performance des processus est surveillée et systématiquement évaluée. Les paramètres critiques sont connus. Le SPC est en place. Un plan de contrôle est défini, des mesures sont exécutées.	Niveau 3 y compris QFD/PAT/QbD/DFSS appliqués pendant le développement et l'introduction de nouveaux processus / produits.
Lean & Six Sigma	Le L&SS est connu. Des ressources limitées sont formées, mais le L&SS n'est pas une approche standard dans les projets d'amélioration de la Qualité.	L'approche L&SS est standard pour les projets d'amélioration de la Qualité. Revue régulière du statut par la direction.	Le DMAIC est l'outil pour la gestion de projets. Un comité de revue de direction périodique est en place.	En plus du niveau 3, le personnel clé est formé GB/BB. Des ressources par unité de Qualité sont disponibles, gérant activement les projets d'amélioration de la Qualité.

### Q6 : Est-ce que des mesures appropriées sont en place pour piloter la Qualité ?

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Voix du client (VoC)	Le client externe n'est pas toujours connu - portrait de la clientèle incomplet	Le client externe est connu et la VoC est utilisée pour les produits les plus importants. En interne, la VoC n'est utilisée qu'en cas de problèmes.	La VoC interne et externe est utilisée pour les produits les plus importants, mais sans une boucle fermée (voir niveau 4).	Une boucle fermée est donnée : enquête sur la VoC avant et après la livraison, évaluation, définition et exécution des mesures d'amélioration.
Investigation des problèmes	Des analyses de causes profondes sont disponibles pour tous les employés. Outils : Cinq questions : qui, quoi, où, quand et pourquoi (5 W's), cartographie des processus (Process Mapping), diagramme d'Ishikawa "en arête de poisson", etc.	Des analyses de risques sont disponibles pour tous les employés.	Les outils sont appliqués de manière systématique.	Les résultats sont affectés au processus comme un document vivant.
Coût de la qualité Coût de la non-qualité (CNQ)	N'est pas connu.	Les données des processus telles que le rendement, le rebus, les retards, les annulations de commandes, les réclamations, sont évaluées pour identifier les gaspillages.	Engagement actif dans la poursuite des mesures de mauvaise qualité au-delà du niveau 2.	Totalement connu et surveillé. Un programme actif d'amélioration est lancé par la direction. Le "coût de la qualité" est utilisé dans la prise de décision.
Validité des données Qualité	Les données sont données sans remettre en question leur validité.	Certaines données sont qualifiées, d'autres ont besoin d'être encore vérifiées.	Toutes les données utilisées sont vérifiées par des experts (analyse des systèmes de mesure par exemple dans l'environnement CG).	Le système et les processus délivrent des données valides à un niveau de confiance de 95 %. Aucune vérification requise.
Plan de contrôle	Aucun plan de contrôle en place.	Un nombre limité de paramètres critiques identifiés sont couverts dans les plans de contrôle.	Tous les paramètres critiques connus sont couverts dans les plans de contrôle.	SPC totalement automatisé pour tous les paramètres critiques connus des processus.

**Évaluation de fin d'année**

**2015**

Commentaire/ Justification du niveau d'évaluation	Personne 1 / fonction	Personne 2 / fonction	Personne 3 / fonction	Personne 4 / fonction	Personne 5 / fonction	Personne 6 / fonction	Personne 7 / fonction	Personne 8 / fonction	Personne 9 / fonction	Personne 10 / fonction	Valeur moyenne calculée	Intervalle (maxi-mini) de l'équipe	Évaluation finale de l'équipe
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	------------------------	-------------------------	------------------------------------	-------------------------------

	1										<b>1,00</b>	0,00	<b>0</b>
	2										<b>2,00</b>	0,00	
	3										<b>3,00</b>	0,00	

Moyenne 2,00

	4										<b>4,00</b>	0,00	<b>0</b>
	5										<b>5,00</b>	0,00	
	6										<b>6,00</b>	0,00	
	7										<b>7,00</b>	0,00	
	8										<b>8,00</b>	0,00	

Moyenne 6,00

Évaluation de base 2016 si nécessaire										Plan 2016				Mi-année 2016						
Personne 1/ fonction	Personne 2/ fonction	Personne 3/ fonction	Personne 4/ fonction	Personne 5/ fonction	Personne 6/ fonction	Personne 7/ fonction	Personne 8/ fonction	Personne 9/ fonction	Personne 10/ fonction	Valeur moyenne calculée	Intervalle (maxi-mini) de l'équipe	Base par question par équipe	Cible de fin d'année	Activité d'amélioration prévue	Responsable	Date cible	Cible de fin d'année	Valeur de l'équipe	Commentaires sur l'état des activités prévues (remplies, retardées, problèmes, possible/impossible à réaliser, raisons contre-mesures, etc.)	État actuel (si nécessaire)

0										0,00	000	0						0	0,00		0		
0										0,00	000												
0										0,00	000												

0,00

0,00

0										0,00	000	0						0	0,00		0		
0										0,00	000												
0										0,00	000												
0										0,00	000												
0										0,00	000												

0,00

0,00

Évaluation de fin d'année 2016													
Commentaire / Justification du niveau	Personne 1 / fonction	Personne 2 / fonction	Personne 3 / fonction	Personne 4 / fonction	Personne 5 / fonction	Personne 6 / fonction	Personne 7 / fonction	Personne 8 / fonction	Personne 9 / fonction	Personne 10 / fonction	Valeur moyenne calculée	Intervalle (maxi-mini) de l'équipe	Évaluation finale de l'équipe

	0										0,00	000	<b>0</b>
	0										0,00	000	
	0										0,00	000	
Moyenne											0,00		

	0										0,00	000	<b>0</b>
	0										<b>0,00</b>	000	
	0										<b>0,00</b>	000	
	0										<b>0,00</b>	000	
	0										<b>0,00</b>	000	
Moyenne											0,00		

**Vu, le Président du jury,**

Gaël GRIMANDI

**Vu, le Directeur de thèse,**

Hélène GAUTIER

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

**Nom - Prénoms : DANHO Virginie, Marie-Colombe**

**Titre de la thèse : Management de la Qualité et formation du personnel opérationnel dans un environnement BPF**

---

**Résumé de la thèse :**

Depuis 2005, les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives sont une obligation réglementaire. Ainsi soumises à ces exigences pour la fabrication des matières premières à usage pharmaceutique, les entreprises se doivent de gérer un système de management de la qualité dans l'intérêt de la santé publique. En effet, ce système doit inclure les concepts de bonnes pratiques de fabrication, de contrôle de la qualité et de gestion du risque qualité avec la participation active du personnel. Dans cet objectif, une démarche de formation continue aux BPF par des visites ciblées en atelier a été mise en place sur un site de fabrication chimique de principes actifs pharmaceutiques. Ces visites qualité sur le terrain visent à améliorer le comportement du personnel opérationnel dans un environnement soumis aux BPF partie II.

---

**MOTS CLÉS : FORMATION CONTINUE - PERSONNEL - MANAGEMENT DE LA QUALITE - BPF - COMPORTEMENT - VISITES**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT :**

**Gaël GRIMANDI, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier du CHU de Nantes**

**ASSESEURS :**

**Hélène GAUTIER, Maître de conférences en Pharmacie Galénique**

**Gilbert FAVRE, Pharmacien Responsable Assurance Qualité**

**Adresse de l'auteur : Virginie DANHO**

**3 rue Jean-Honoré Fragonard 44100 Nantes**