UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2002 N°

THESE

Pour le

DIPLOME d'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Nadia BORDEAU-VIGUIER

Présentée et soutenue publiquement le 13 janvier 2003

MANAGEMENT DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ; APPLICATION A LA REFONTE DU SYSTEME DOCUMENTAIRE D'AVENTIS PHARMA VALORI 5

Président : M. Pineau Alain, Professeur de Toxicologie, Faculté de pharmacie de Nantes

Membres du jury : M. Truchaud Alain, Professeur de Technologie Biomédicale, Faculté de pharmacie de Nantes, Directeur de thèse
Mme Gauthier Hélène, Maître de conférence en galénique, Faculté de pharmacie de Nantes
M. Perennou Jean-Charles, Ingénieur Chimie et Génie chimique, Aventis Pharma Valori 5

B.U. SANTE NANTES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 5

1 INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE 6

1.1 RESPONSABILITES ET ENJEUX DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 6
1.1.1 RESPONSABILITES DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 6
1.1.1.1 Conformité aux dossiers déposés 6
1.1.1.2 Application des Référentiels 7
1.1.1.2.1 Référentiels obligatoires 7
1.1.1.2.2 Référentiels d'application volontaire : ISO 9000 version 2000 8
1.1.2 ENJEUX 10
1.1.2.1 Enjeux éthiques 10
1.1.2.2 Enjeux des audits AFFSSaPS et FDA 10
1.1.2.3 Enjeux économiques 11
1.2 MANAGEMENT DE LA QUALITE 12
1.2.1 DEFINITIONS 12
1.2.2 OBJECTIFS ET IMPLICATION DU MANAGEMENT DE LA QUALITE 13
1.2.2.1 Maîtrise des processus 13
1.2.2.2 Amélioration continue 14
1.2.2.2.1 Présentation du processus d'amélioration continue 15
1.2.2.2.2 Résolution de problème 16
1.2.3 MAITRISE DES DOCUMENTS ET MANAGEMENT DU PERSONNEL 18
1.2.3.1 Maîtrise des documents 18
1.2.3.1.1 Exigences des référentiels 18
1.2.3.1.2 Structure de la documentation 20
1.2.3.2 Management du personnel 21
1.2.3.2.1 Exigences des référentiels 21
1.2.3.2.2 Communication 22
1.2.3.2.3 Formation 23
1.2.3.2.3.1 Etapes de la formation 24
1.2.3.2.3.2 Méthodes pédagogiques 24
1.2.3.2.3.3 Bilan des méthodes pédagogiques 29
1.2.3.2.3.4 Démarches pédagogiques ou choix des méthodes 30
1.2.3.2.3.5 Evaluation de la formation 31
1.2.3.2.4 Motivation 32
1.2.3.2.5 Implication 36

2 REFONTE DU SYSTEME DOCUMENTAIRE D'AVENTIS PHARMA/ VALORI 5 37

2.1 PRESENTATION DE L'ENTREPRISE 37
2.1.1 LE GROUPE AVENTIS 37
2.1.2 LE SITE DE VALORI 5 38
2.1.2.1 Présentation 38
2.1.2.2 Histoire du site 38

2.1.2.3 Le site aujourd'hui 38
2.1.2.4 Le produit : l'héparine sodique 40
2.2 LE SYSTEME DOCUMENTAIRE : ETAT DES LIEUX 43
2.2.1 EVALUATION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE DE LA DOCUMENTATION QUALITE 43
2.2.2 GESTION DE LA DOCUMENTATION QUALITE 45
2.2.2.1 Gestion des procédures 45
2.2.2.2 Gestion des instructions de travail 46
2.2.2.3 Gestion des enregistrements 48
2.2.3 POINTS FORTS ET POINTS FAIBLES DE LA DOCUMENTATION 48
2.2.3.1 Les points forts 48
2.2.3.2 Les points faibles 49
2.2.4 CONCLUSION 49
2.3 REFONTE DU SYSTEME DOCUMENTAIRE 51
2.3.1 LE PROJET 51
2.3.1.1 Objectifs et enjeux 51
2.3.1.2 Référentiels internes à respecter 51
2.3.1.3 Nouvelle structure de la documentation 52
2.3.1.3.1 Présentation de la nouvelle structure 52
2.3.1.3.2 Définitions des documents 54
2.3.1.3.3 Intérêt de la création de nouveaux types de documents 55
2.3.1.4 Nouvelle gestion des documents Qualité 57
2.3.1.5 Révision des documents 60
2.3.2 REALISATION 60
2.3.2.1 Méthodologie 60
2.3.2.2 Exemples 62
2.3.2.2.1 La procédure de rédaction et gestion des documents Qualité 62
2.3.2.2.2 La procédure de rédaction et gestion des TCA 67
2.3.2.2.3 Procédure scindée en modes opératoires et procédure 69
2.3.2.2.4 Imprimés de fabrication 70
2.3.3 BILAN SUR LA NOUVELLE DOCUMENTATION 73
2.3.4 DIFFICULTES RENCONTREES 74
2.3.4.1 Choix de la structure de la documentation 74
2.3.4.2 Le nombre de documents et références croisées 76
2.3.4.3 L'évolution des documents au cours de la réalisation du projet 76
2.4 FORMATION QUALITE DU PERSONNEL 76
2.4.1 CHOIX DE LA METHODE PEDAGOGIQUE 76
2.4.2 CONTENU DE LA FORMATION 77
2.4.3 EVALUATION DE LA FORMATION 78
2.4.3.1 Bilan du questionnaire Evaluation de la formation 78
2.4.3.1.1 Bilan de la formation pour chaque question 78
2.4.3.1.2 Bilan de la formation pour chaque service 80
2.4.4 BILAN DU QUESTIONNAIRE QUALITE DE LA FORMATION 81
2.4.5 CONCLUSION 82

CONCLUSION 84

ANNEXES 85

BIBLIOGRAPHIE 95

Introduction

Depuis la naissance du contrôle qualité dans les années 1920 jusqu'au management de la qualité aujourd'hui, l'évolution fut considérable.
Le contrôle de la qualité qui consiste à vérifier que le produit est conforme aux spécifications, a progressivement été complété par l'assurance qualité pour aboutir finalement à un système de management de la qualité.
Aussi une entreprise ne doit plus se borner à produire, elle doit fabriquer un produit de qualité de sorte à répondre totalement aux exigences de ses clients. L'ensemble des activités et du personnel de l'entreprise est ainsi concerné.

Pour l'industrie pharmaceutique, les enjeux du management de la qualité sont colossaux car elle n'est pas une entreprise comme les autres. Outre des enjeux économiques, elle doit satisfaire à des enjeux éthiques et réglementaires.
Elle doit produire conformément aux dossiers réglementaires déposés auprès des institutions et aux référentiels professionnels en vigueur.

Disposer d'un système de management de la qualité est par conséquent une nécessité. Ce système doit s'appuyer sur une documentation adaptée et un personnel formé, motivé et impliqué, afin d'être constamment amélioré.

Le système documentaire d'Aventis Pharma Valori 5 fut revu dans cette optique et conformément aux référentiels externes et internes.

1 Industrie pharmaceutique et management de la qualité

1.1 Responsabilités et enjeux de l'industrie pharmaceutique

1.1.1 Responsabilités de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique se distingue des autres industries de part son but ultime : produire des médicaments.
De ce fait, elle est soumise à une réglementation particulière.
Ainsi, en France l'industrie pharmaceutique a l'obligation législative d'assurer la qualité pharmaceutique de ses produits; cette responsabilité incombe au Pharmacien responsable, selon l'article L-601 du Code de la Santé Publique (15).

L'industrie pharmaceutique doit ainsi pouvoir prouver qu'elle se conforme effectivement aux dossiers déposés et aux référentiels en vigueur.

1.1.1.1 Conformité aux dossiers déposés

Elle doit se conformer aux dossiers déposés auprès des institutions :

- le DMF (Drugs Master File) déposé auprès de la FDA (Foods and Drugs administration) aux Etats-Unis,
- le dossier d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) déposé auprès de l'AFSSAPS.

Les spécifications définis dans ces dossiers, doivent être respectées pour que le produit puisse être déclaré conforme et être commercialisé.
Le procédé de fabrication doit totalement correspondre au processus défini dans le dossier.

1.1.1.2 Application des Référentiels

La fabrication et le contrôle des médicaments doivent être réalisés en respectant les référentiels professionnels en vigueur qui définissent les bonnes pratiques.

1.1.1.2.1 Référentiels obligatoires

Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

La commission nationale de la pharmacopée élabora la première édition du guide de bonnes pratiques de fabrication en 1978 à partir du guide de l'Organisation Mondial de la Santé et des textes existant dans le code de la santé publique. Ce guide n'a alors aucun caractère législatif, il constitue simplement des recommandations.
Cependant, Depuis le 1er janvier 1992, le respect des bonnes pratiques de fabrication est obligatoire pour tous les établissements pharmaceutiques (selon le décret 88-661 du 6 mai 1988) (16).

Les BPF IA sont les BPF pour les ingrédients actifs (IA), elles sont le corollaire des BPF.

L'AFSSAPS s'assure du respect des BPF (BPF et BPF IA) en inspectant les industries pharmaceutiques ayant obtenues une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Pour l'industrie pharmaceutique, les BPF constituent un guide pour la fabrication englobant la réception, la production, le conditionnement et reconditionnement, l'étiquetage, le contrôle qualité, le déblocage des matières premières et produits finis, le stockage et la distribution.

Ces recommandations portent donc sur l'ensemble des éléments influençant la qualité du produit:

- la gestion de la qualité et de la documentation,
- le personnel,
- les bâtiments et aménagements,
- les équipements (conception, maintenance, calibrage),

- la gestion des matériaux (réception, prélèvement, stockage, contrôle),
- les contrôles de fabrication et de laboratoire,
- le conditionnement et l'étiquetage,
- la validation,
- les réclamations et rappels,
- les sous traitants.

current Good Manufacturing Practice (cGMP)

Les cGMP des Etats-Unis équivalent aux BPF de la Conférence internationale d'Harmonisation (CIH).

La FDA prépare les règlements publiés sous le nom de CFR ; en ce qui concerne les produits pharmaceutiques, il s'agit du CFR 21. Les cGMP sont définies dans le 1er chapitre du CFR 21, dans la partie 210 et 211.

L'application des cGMP est obligatoire pour tout produit pharmaceutique fabriqué ou importé aux Etats-Unis. La FDA s'assure du respect de l'application des cGMP par des inspections.

Les BPF et les cGMP sont des référentiels très proches (16).

1.1.1.2.2 Référentiels d'application volontaire : ISO 9000 version 2000

Les normes ISO 9000 ont été établies par le comité technique 176 (ISO/TC 176), créé en 1979. Il est responsable de l'élaboration et de la mise à jour des normes ISO 9000 (15).

En l'an 2000, a ainsi été publiée la 3ème édition des normes ISO 9000. Il subsiste des normes ISO 9000 version 1994 (2ème édition) : la norme ISO 9000, ISO 9001, ISO 9004.

Ces normes ne sont pas des normes à caractère obligatoire. Elles portent sur le « management de la qualité » .

Elles sont « génériques », elles sont donc applicables à toutes entreprises publiques ou privées, grandes ou petites et quel que soit le produit ou le service commercialisé.
Ainsi, elles peuvent être utilisées dans l'industrie pharmaceutique en complément à d'autres normes professionnelles et textes réglementaires plus spécifiques.

Le champ d'action de ces normes est le suivant :

- L'ISO 9000 indique les principes essentiels d'un système de management de la qualité.

- L'ISO 9001 indique les exigences relatives à un système de management de la qualité.
  L'obtention de la certification de la norme ISO 9001 version 2000 peut se faire selon 3 modules :
  - Le module H de l'ISO 9001 version 2000 correspond à la norme ISO 9001 version 1994. Il englobe le module E et D.
  - Le module D correspond à la norme ISO 9002 version 1994. Il indique les exigences relatives à la production, aux installations et prestations associées.
  - Le module E correspond à la norme ISO 9003 : 1994. Il porte donc sur les contrôles et essais finaux.

- L'ISO 9004 définit les lignes directrices pour l'amélioration des performances du système de management de la qualité.

Bien que l'objectif de l'industrie pharmaceutique n'est pas d'obtenir une certification ISO, l'intérêt d'appliquer ces normes est d'établir les bases d'un système de management de la qualité, indispensable à toute entreprise.

1.1.2 Enjeux

1.1.2.1 Enjeux éthiques

L'industrie pharmaceutique produit des médicaments qui sont administrés à des patients. Elle ne peut donc tolérer la fabrication et la vente de produits non conformes qui pourraient avoir des conséquences très néfastes pour un patient de part l'absence d'efficacité du produit ou de part l'apparition d'une nocivité particulière.

Aussi doit-elle s'assurer tout au long de la fabrication, stockage et distribution que tout est mis en œuvre pour s'assurer de la qualité du produit administré au patient. De plus, elle doit être capable de s'assurer de la continuité de la production et de la distribution du produit dans les meilleurs délais, afin qu'aucune rupture d'approvisionnement des pharmacies ou des hôpitaux n'ait lieu.

1.1.2.2 Enjeux des audits AFFSSaPS et FDA

L'industrie pharmaceutique a l'obligation de respecter les dossiers déposés auprès de la FDA ou de l'AFSSaPS et les référentiels en vigueurs. Aussi, la FDA ou l'AFSSaPS auditent régulièrement les industries pharmaceutiques afin de s'assurer de la conformité effective à ces éléments.

Si l'une de ces institutions met en évidence des défaillances graves du système de management de la qualité, la production peut être suspendue jusqu'à remédiation de ces défaillances.

Dans le cas de défaillances de moindres importances, le laboratoire devra mettre en place des actions correctives et ou préventives afin de corriger ou prévenir ces défaillances.

L'assurance qualité doit donc s'assurer au jour le jour du respect des normes et dossiers déposés et prouver aux auditeurs via son système documentaire le respect des exigences.

1.1.2.3 Enjeux économiques

Pour l'industrie pharmaceutique tout comme pour toute autre entreprise, la non-qualité a un coût qui est constitué des coûts suivants:

▪ Les coûts dévaluation ou de contrôle.

Bon nombre de contrôles sont effectués en routine, cependant certains d'entre eux ne sont effectués qu'à la suite d'un incident en production. Dans ce cas, les contrôles peuvent représenter un coût important.

▪ Les coûts de l'erreur interne ou externe.

Il s'agit du coût supporté par l'entreprise du fait d'une erreur détectée avant ou après la libération de lot du produit.

Une erreur interne pourra accroître le nombre de rebuts, diminuer la productivité, entraîner des coûts de réparation de matériels...

Une erreur externe, nécessite de rappeler le (ou les) lot(s) distribué(s). Le coût dans ce cas peut être très important car outre le coût du retour du produit, il peut également diminuer l'image de marque de l'entreprise.

▪ Les coûts dus à l'insatisfaction du client et à la diminution de l'image de marque

Un client (malade ou médecin) reste fidèle à un médicament qui l'a toujours satisfait, dans le cas contraire, il ne l'utilisera plus.

Une étude réalisée par l'Office of Consumer Affairs de la Maison Blanche, aux États-Unis, a d'ailleurs montré que chaque client mécontent partageait son insatisfaction avec au moins neuf autres personnes ; les clients satisfaits eux, ne parlent en moyenne qu'à cinq personnes de leur expérience favorable. Il faut donc obtenir deux nouveaux clients satisfaits pour chaque client insatisfait tout simplement pour maintenir le *statu quo*. L'accumulation d'insatisfactions de clients peut ainsi conduire à une diminution de l'image de marque, pouvant avoir d'importantes répercussions sur les ventes à venir.

Pour satisfaire ces enjeux, l'industrie pharmaceutique doit se doter d'un système de management de la qualité satisfaisant.

1.2 Management de la qualité

1.2.1 Définitions

La qualité

Selon la norme ISO 9000 version 2000 (1)

« Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un produit, d'un système ou d'un processus à satisfaire les exigences des clients et autres parties intéressées ».

Le contrôle qualité

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication pour Ingrédients actifs (BPF IA) (5)

« C'est contrôler et tester que les spécifications sont respectées. »

L'assurance qualité

Selon les BPF IA (5)

« C'est la somme des dispositions prises de manière structurée, dans le but de garantir l'adéquation des IPAs (ingrédients pharmaceutiques actifs) par rapport à l'usage qui doit en être fait ainsi que la maintenance des systèmes de qualité. »

Selon la norme ISO 9000 version 2000 (1)

« Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites. »

Management de la qualité

Selon la norme ISO 9000 version 2000 (1)

« Activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité ».

Selon cette norme, le management de la qualité repose sur les principes suivants :

- Orientation client : les exigences des clients doivent être satisfaites,

- Leadership : la politique qualité doit être établit par les dirigeants de l'entreprise qui doivent créer un environnement favorable à l'implication du personnel,
- Implication du personnel de tous niveaux hiérarchiques,
- Approche processus et approche système,
- Amélioration continue : elle doit être un objectif permanent de l'entreprise,
- Analyse des données et des résultats pour la prise de décision,
- Relations bénéfiques avec les fournisseurs.

1.2.2 Objectifs et implication du management de la qualité

L'objectif du management de la qualité est de fournir un produit conforme à la fois aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables et de le prouver. Cela implique de maîtriser l'ensemble des processus de l'entreprise et d'améliorer ces processus quand des écarts aux objectifs sont mis en évidence.

1.2.2.1 Maîtrise des processus

Qu'est ce qu'un processus ?

Un processus est un enchaînement de tâches concourant à la production d'un résultat défini appelé « produit » ou « service ». Il comporte ainsi un point d'entrée et un point de sortie. La succession d'étapes du processus doit permettre d'apporter une « valeur ajoutée » au point de sortie du processus.

Comment et pourquoi le maîtriser?

La maîtrise des processus est un élément indispensable au management de la qualité. Ce point est fortement souligné par la norme ISO 9000 version 2000. Le but de la maîtrise d'un processus est d'atteindre les objectifs fixés dans les référentiels internes ou externes (normes, procédures, objectifs qualité de la direction...)

Si les objectifs ne sont pas atteints, l'amélioration du processus s'avère nécessaire.

Aussi le management de la qualité doit permettre cette amélioration.

Les défaillances des processus doivent être relevées via des audits, des cartes de contrôles, des fiches d'incidents/ anomalies.

Si des dysfonctionnements sont mis en évidence, leurs causes doivent être évaluées, un plan d'action doit être conçu pour les corriger.

1.2.2.2 Amélioration continue

Le management de la qualité et l'amélioration continue sont deux éléments indissociables. La norme ISO 9000 version 2000 considère en effet l'amélioration continue comme un principe de management de la qualité. Aucun système ne peut être définitivement satisfaisant, des défaillances peuvent toujours apparaître. Le management de la qualité doit donc être dynamique.

La mise en place du processus d'amélioration continue est requis en cas d'évolution des référentiels en vigueurs (normes, bonnes pratiques, dossiers déposés aux institutions), de la politique qualité (nouveaux objectifs qualité en terme de coût, délai, productivité...) ou en cas de dysfonctionnement d'un processus.

Outre l'amélioration de la qualité du produit ou de service fourni, ce processus permet de réduire le coût de la non-qualité. Ce coût comprend les coûts de prévention, de détection, de défaillances externes et internes.

Le processus d'amélioration continue permettra d'identifier les problèmes, leurs causes et les solutions adéquates pour résoudre ces problèmes et donc atteindre les objectifs qualité fixés.

1.2.2.2.1 Présentation du processus d'amélioration continue

Le processus d 'amélioration continue est un processus dynamique, il peut être représenté par la roue de Deming (ou cycle PDCA) (10).

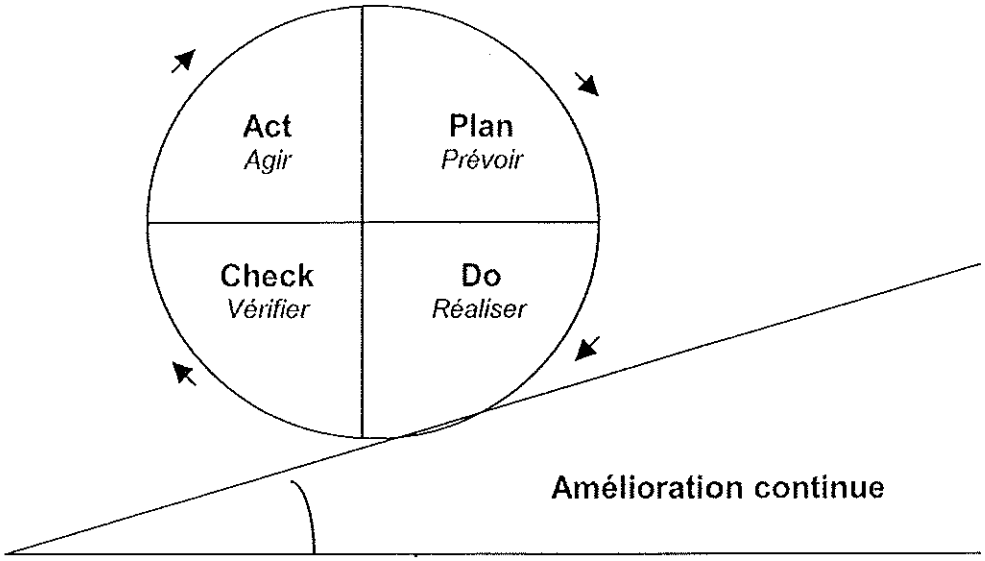


Schéma 1 : La roue de Deming

La roue de Deming indique que l'amélioration continue suit un cycle constant qui implique de prévoir, réaliser, vérifier les objectifs fixés puis d'agir en fonction de l'efficacité des actions menées ; si l'objectif est atteint, l'action est généralisée, dans le cas contraire il faudra mettre en place des actions correctives et/ou préventives pour corriger ou prévenir le(s) problème(s) qui ont empêché d'atteindre l'objectif fixé. Il faut ensuite de nouveau prévoir, réaliser, vérifier l'action menée et agir en fonction de son efficacité.

Cette roue montre que si ce cycle est suivi, la qualité augmente.

Prévoir :

C'est définir un plan d'action pour le changement. Il doit permettre d'atteindre l'objectif fixé ou de résoudre un problème donné. Des délais, des méthodes doivent être définis.

Réaliser :

C'est effectuer le changement conformément à ce qui a été prévu dans le plan d'action pour atteindre l'objectif ou résoudre le problème défini.

Vérifier :

C'est étudier et analyser les effets du changement à partir des résultats enregistrés pour s'assurer que l'objectif a été atteint.

Agir :

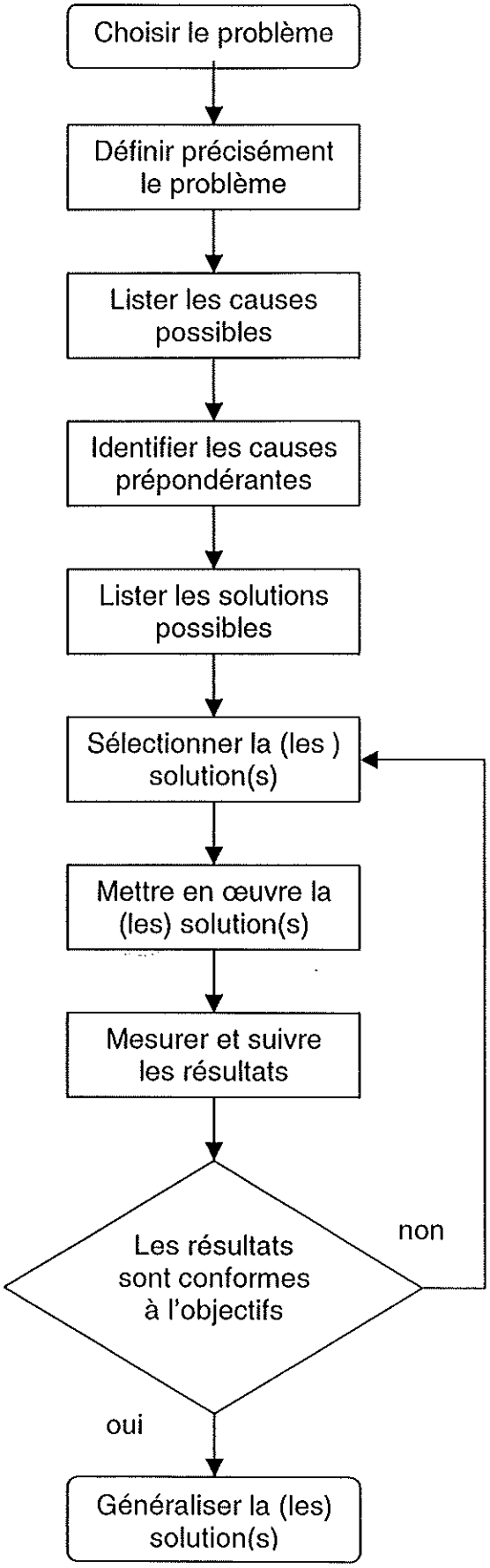
C'est généraliser le changement si les résultats sont concluants, dans le cas contraire, il est nécessaire d'identifier les raisons pour lesquelles l'objectif n'a pas été atteint ; c'est à dire d'identifier les problèmes qui sont survenus et de les résoudre.

1.2.2.2.2 Résolution de problème

L'étape de vérification du processus d'amélioration continue, peut montrer que l'objectif fixé n'a pas été atteint. Dans ce cas, il faut identifier le problème qui a nuit à l'atteinte de l'objectif, en rechercher les causes , trouver des solutions correctives et/ou préventives.

Plus précisément, la résolution d'un problème suit les étapes décrites dans le logigramme suivant.

Schéma 2 : Logigramme de résolution de problème



Les actions menées sont des actions préventives et/ou correctives. Pour choisir l'une de ces actions, il est nécessaire d'évaluer les moyens nécessaires pour les mettre en œuvre (humain et matériel), d'identifier les rôles et les acteurs, de déterminer quel paramètre sera mesurer pour vérifier que le problème ou l'objectif a été résolu ou atteint. Enfin, une date butoir de mise en application et d'obtention des résultats doit être définie. Un plan d'amélioration de la qualité (PAQ) peut présenter ces éléments.

Au vue de l'ensemble de ces éléments, on peut clairement se rendre compte que l'amélioration continue ne peut être le fruit du travail d'une personne, il s'agit au contraire d'un travail de groupe qui repose sur :

- une bonne communication et information de tous les participants,
- sur l'utilisation d'outils tels que
  - la méthode du QQOQCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi,
  - le Diagramme de Pareto,
  - le Diagramme d'ishikawa,
  - le Brainstorming ou remue-méninges,
  - les cartes de contrôle...
- sur la qualification et formation du personnel.

Deux éléments sont indispensables au management de la qualité :

- le personnel,
- la documentation.

1.2.3 Maîtrise des documents et management du personnel

1.2.3.1 Maîtrise des documents

1.2.3.1.1 Exigences des référentiels

La norme ISO 9000 version 2000 exige « une expression documentée de la politique qualité et des objectifs qualité ». Ainsi, la direction s'engage à atteindre des objectifs qualité et à allouer les moyens nécessaires.

Dans la norme ISO 9000 ou dans les BPF, l'importance de la documentation et de sa maîtrise est clairement mis en avant.
L'industrie pharmaceutique doit ainsi :

- maîtriser la préparation, l'examen, la diffusion, et approuver chaque document, en conformité avec des procédures écrites.

- maîtriser l'émission des documents, les revoir et les corriger. Toute modification de document doit être tracée dans un historique des révisions,

- définir la durée de conservation des documents dans une procédure,

- conserver les spécifications, les modes opératoires, les procédures ou les enregistrements sous la forme d'originaux ou de copies conformes,

- conserver les données consignées portant sur la fabrication, le contrôle et la distribution pendant au moins un an après la date d'expiration du lot,

- établir les conditions de conservation, selon la norme ISO 9000, pour éviter les détériorations, endommagements ou pertes,

- s'assurer de la conformité des documents avec les dossiers réglementaires ou ceux de conception.

1.2.3.1.2 Structure de la documentation

Un système de management de la qualité doit comprendre une documentation divisée en quatre niveaux :

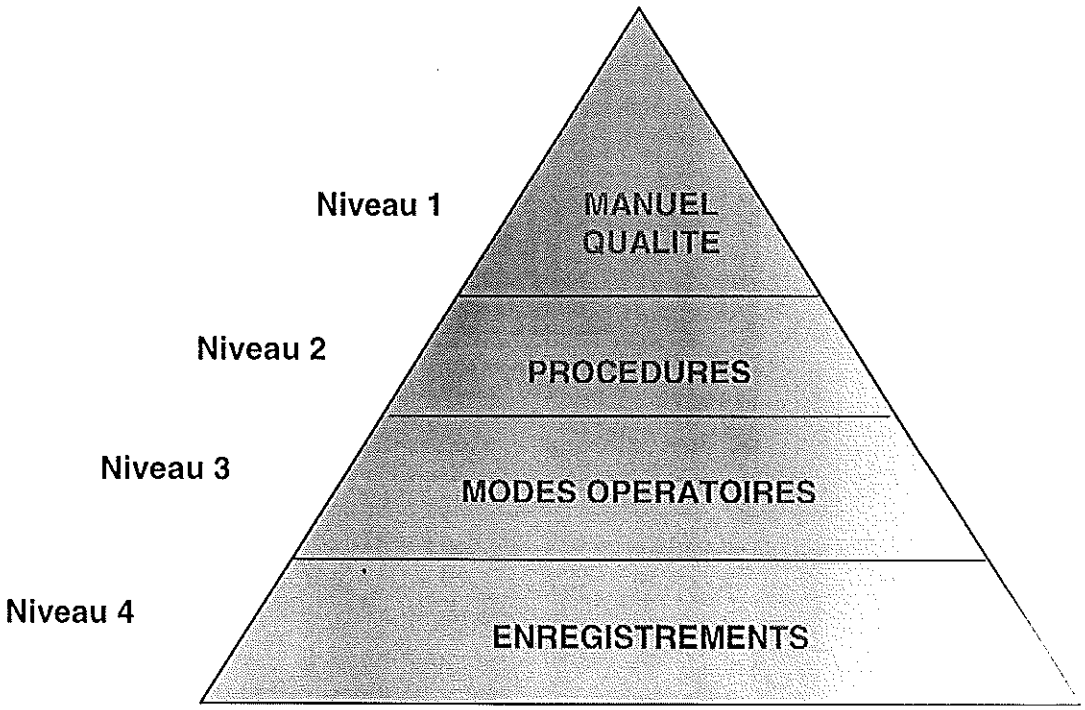


Schéma 3 : Pyramide de documentation

Le niveau 1 est représenté par le manuel qualité. Il décrit la politique qualité, l'organisation de l'entreprise pour obtenir la qualité du produit et les moyens nécessaires.

Le niveau 2 est représenté par des procédures. Elles décrivent l'organisation des services ou définissent comment maîtriser un processus. Il existe ainsi des procédures de maîtrise des changements, d'incidents ...

Le niveau 3 est représenté par les modes opératoires. Ils décrivent précisément comment réaliser une tâche ou une étape d'un processus.

Le niveau 4 correspond aux enregistrements qui assurent la traçabilité.
Ces documents fournissent « des preuves tangibles de la réalisation d'une activité ou de résultats obtenus » (1).

Grâce à la documentation, le personnel sait ce qu'il doit faire, comment le faire et à l'aide de quels moyens. Cette documentation doit permettre d'assurer la répétabilité et la traçabilité des actions.

1.2.3.2 Management du personnel

1.2.3.2.1 Exigences des référentiels

Les référentiels établissent des exigences relatives à l'expérience, la formation du personnel, l'implication du personnel.
Selon la norme ISO 9001 version 2000 « le personnel effectuant des tâches ayant une incidence sur la qualité du produit doit être compétent sur la base de la formation initiale et professionnelle, du savoir -faire et de l'expérience ».
Selon les BPF, « il devrait y avoir un personnel suffisamment important et qualifié par le biais d'une éducation, d'une formation et/ou d'une expérience appropriée pour assurer et superviser la fabrication ».
L'entreprise doit donc déterminer les compétences requises pour un poste ; des fiches de poste peuvent ainsi être réalisées.

Pour satisfaire cette exigence, l'entreprise doit donc recruter son personnel de façon à ce qu'il soit qualifié pour le poste, qu'il ait bien les diplômes et l'expérience nécessaire pour donner entière satisfaction au poste qui lui est attribué.
Des formations par l'intermédiaire de formateurs externes ou internes à l'entreprise doivent avoir lieu régulièrement. La norme ISO 9001 version 2000 exige que l'efficacité de cette formation soit évaluer et qu'un enregistrement soit effectué.

Les référentiels considèrent donc la formation du personnel comme des éléments indispensables au système de management de la qualité. L'adhésion et l'implication du personnel ne peut être réelle que s'il est correctement informé et formé. L'entreprise doit également considérer les sources de motivation de chaque membre de son équipe pour les stimuler.

1.2.3.2.2 Communication

La communication est un élément indispensable dans une entreprise pourtant elle ne va pas de soit.

Communiquer , c'est échanger, transmettre un message à quelqu'un. La communication implique qu'il y ait un émetteur et un récepteur ; chaque rôle peut être intervertit successivement. Le moyen de communiquer, c'est le canal. Il peut être visuel, auditif, audiovisuel, il peut ainsi s'agir de la voix, de transparents pour rétroprojecteur ou du mail...

On peut ainsi schématiser la communication entre deux individus.

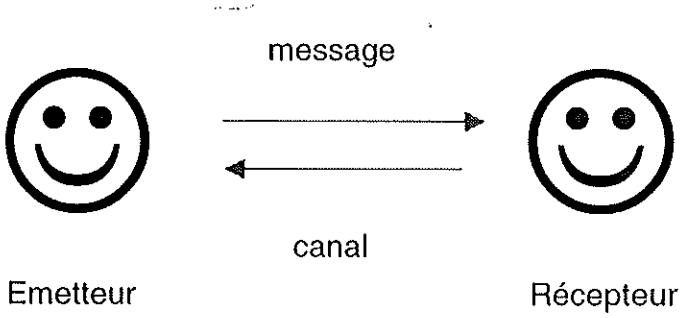


Schéma 4 : Communication entre deux individus

Comme le schéma l'indique, il peut y avoir un retour du récepteur qui devient alors l'émetteur. Le retour est la réaction envoyée par le récepteur pour le message reçu.

Les enjeux de la communication sont diverses :

- convaincre,
- transmettre une information,
- expliquer quelque chose,
- retenir l'attention,
- faciliter l'échange.

Communiquer n'est pas aisé, l'entreprise ou l'individu émetteur doit donc tout faire pour réduire les éléments pouvant diminuer l'attention du récepteur tels que :

- les problèmes techniques : par exemple un rétroprojecteur qui ne fonctionne pas,
- les problèmes cognitifs : Il peut s'agir de problèmes de vocabulaire, dans ce cas, il est nécessaire de se mettre au niveau du récepteur.
- les problèmes environnementaux : bruits, température trop élevée...
- les problèmes comportementaux : par exemple la conversation n'intéresse pas le récepteur.

L'ensemble de ces éléments doit être pris en compte dans la communication, en particulier il est important de toujours garder en tête le message que l'on souhaite faire passer.
Ainsi, une bonne communication est fondamentale pour former, motiver et impliquer le personnel de l'entreprise.

1.2.3.2.3 Formation

Selon les BPF « la formation devrait être assurer régulièrement par des personnes qualifiées et devrait couvrir au moins les opérations spécifiques que l'employé exécute et les BPF en rapport avec les fonctions exercées par l'employé ».

La formation du personnel est reconnue comme un élément indispensable pour le maintien de la qualité et son amélioration continue.

Elle permet au personnel de :

- s'imprégner des notions nouvelles,
- se rassurer face à une évolution qui peut l'inquiéter,
- sentir que l'entreprise investit en lui et donc veut continuer à travailler avec lui.

1.2.3.2.3.1 Etapes de la formation

La conception et la réalisation d'une formation impliquent les actions suivantes :

- Définir les objectifs de la formation,
- Définir le contenu de la formation,
- Identifier les personnes devant être formées,
- Identifier le formateur,
- Choisir une (ou des) méthode(s) pédagogique(s),
- Déterminer les critères dévaluation de la formation et la (ou les) méthode(s) d'évaluation,
- Mesurer les résultats de la formation et faire un suivi.

1.2.3.2.3.2 Méthodes pédagogiques

Le choix de la(des) méthode(s) pédagogique(s) doit se faire en considérant que :

- La capacité d'écoute attentive de chaque individu est limitée dans le temps. L'écoute est maximale pendant 30 minutes puis décroît considérablement.

- Le besoin d'agir et de s'exprimer est essentiel.

Des études de Muchielli en 1988 ont montré qu'une personne apprend mieux si elle est activement engagée dans la formation (13).

En effet, une personne retient :

10% de ce qu'elle lit,

20% de ce qu'elle entend,

30% de ce qu'elle voit,

50% de ce qu'elle voit et entend,

80% de ce qu'elle dit,

90% de ce qu'elle fait.

Ces observations montrent combien il est primordial de faire participer activement les personnes à former, car ce que les adultes recherchent finalement c'est apprendre sans s'en rendre compte.

Selon les objectifs de la formation, le temps imparti et les personnes à former et leur nombre, une méthode pédagogique est choisie.

Méthodes pédagogiques centrées sur la parole

L'exposé (9)

La méthode de l'exposé est la plus couramment pratiquée. L'acquisition durable des connaissances dépend totalement de la capacité d'écoute des participants.

Pour augmenter cette capacité d'écoute et susciter leur intérêt, il faut les faire réagir, solliciter des exemples personnels, des questions, des observations afin qu'un dialogue s'instaure entre le formateur et les personnes formées. Chacun doit se placer en émetteur et en récepteur. En outre, ceci permet de valoriser le groupe.

Le formateur montre ainsi qu'il n'est pas là pour étaler son savoir mais pour aider à progresser.

La place (devant ou derrière une table) et la posture (assis ou debout) du formateur par rapport aux personnes à former sont également importantes.

La place devant la table manifeste un contact direct et une ouverture, tandis que la place derrière la table induit la distance et la protection.

La posture debout induit dynamisme et ascendant sur le groupe, tandis que la posture assise induit l'échange avec les participants ou l'effacement du formateur. De plus, en se rapprochant des participants, le formateur montre qu'il veut parler avec eux et non pas devant eux. Ceci est important car les personnes à former ne veulent pas se sentir comme à l'école, dans une relation maître - élève, car ils ont bien souvent une image négative de cette période.
Le formateur doit donc être à l'écoute des participants. Il ne doit pas monopoliser la parole mais laisser place aux questions. Son langage ne doit pas être trop technique.
Le formateur doit éviter les questions de dernières minutes car le temps qui reste alors est trop court pour y répondre correctement et les participants n'ont alors plus envie de répondre.

Enfin, selon le cycle d'écoute de chacun, l'attention est optimale si le temps de l'exposé n'excède pas 30 minutes.

Les questions/ réponses (9)
Le principe de la méthode est de susciter et guider la réflexion des participants. Elle stimule les échanges entre le formateur et les participants, entre les participants eux-même ; le questionnement peut et doit rapidement devenir bilatéral. Le but de cette méthode est de « faire dire » des éléments aux participants.
Elle s'appuie en général sur un support, les réponses aux questions se trouvent d'une certaine manière dans le support.
Les questions posées doivent être suffisamment ouvertes pour que chacun puisse répondre et stimuler la réflexion. La séquence des questions doit être construite dans un but pédagogique précis ; le formateur doit canaliser les idées.
Enfin, le formateur utilise le feed-back pour vérifier que chaque participant a compris et ajuster ses explications si besoin.

C'est une méthode qui peut être efficace à condition qu'une relation maître – élèves ne s'instaure pas entre le formateur et les participants, que le formateur ne porte pas de jugement sur les

réponses fournies, qu'il n'y ait pas d'échange à deux uniquement et que le formateur laisse les participants répondre aux questions.

Méthodes pédagogiques centrées sur l'action

La découverte (9)

Les participants doivent découvrir eux-même des faits (avec l'aide du formateur). Le but de cette méthode est de « faire faire » et de « faire dire » des éléments aux participants. Les participants apprennent à partir de leurs propres actions ou réflexions.

Elle s'appuie sur une étude de cas ou un jeu de rôle.

Pour cela le problème posé ne doit être ni trop difficile à résoudre sinon il mettra les participants en situation d'échec, ni trop facile sinon ils auront la sensation de perdre leur temps.

De petits groupes de deux à cinq personnes doivent être constitués, les avantages suivant en seront alors retirés :

- stimulation de la créativité individuelle qui devient une créativité collective,
- diminution de la peur d'échouer, car s'il y a un échec, il sera collectif et donc plus facile à assumer,
- participation coopérative et non pas concurrentielle.

Cette méthode se divise en trois phases :

- La présentation claire de l'exercice.

  C'est une étape cruciale car si les informations données sont imprécises ou incomplètes, le but pédagogique ne sera pas atteint.
- L'exercice lui-même.

  Pour l'étude de cas, le formateur doit passer d'un groupe à l'autre afin de s'assurer que tous ont compris l'exercice, qu'ils progressent correctement et aussi afin de les aider dans leur réflexion. Cette phase permet d'avoir un bon feed-back. Le temps alloué à l'exercice doit être limité, c'est un facteur stimulant.

  Pour le jeu de rôle, si le nombre d'acteurs est de un ou de deux, l'exercice ne doit pas durer plus de cinq minutes, s'il y

en a plus, environ dix minutes peuvent y être consacrées. L'exercice doit être filmé pour permettre une auto-évaluation des participants.

- La mise en commun des réflexions de l'étude de cas ou l'analyse du jeu de rôle.

L'exposé de synthèse qui suit l'exercice doit compléter et clarifier les éléments émis au cours de l'exercice. Il doit se construire autour de ces réflexions. Le travail des participants est ainsi valorisé, dans le cas contraire, l'exercice peut leur sembler inutile.

La démonstration (9)

Cette méthode consiste à « faire faire » puis à « faire dire ». Elle se rapproche de la méthode précédente car elle consiste également à « faire faire ». Cependant, dans le cas de la découverte, les participants réalisent eux-même quelque chose issue de leur réflexion ou comportement ; dans le cas de la démonstration, ils effectuent ce que le formateur leur a montré.

La démonstration est utilisée pour l'apprentissage de savoir faire.

Elle comporte quatre phases :

- la démonstration par le formateur,
- la reformulation par les personnes à former,
- l'expérimentation par les personnes à former,
- l'analyse/synthèse par les personnes à former et la correction par le formateur si nécessaire.

1.2.3.2.3.3 Bilan des méthodes pédagogiques

Le tableau ci-dessous fait un bref bilan des méthodes pédagogiques présentées et de leurs apports.

Tableau I : Bilan des méthodes pédagogiques

Méthode pédagogique	Moyen d'acquisition des connaissances	But de la méthode	Pourcentage des données retenues*
Exposé	Faire entendre Faire voir	Transmission d'informations	20-50%
Question/réponse	Faire dire	Réflexion sur un sujet ou problème	80%
Découverte	Faire faire Faire dire	Découverte d'un savoir	90%
Démonstration	Faire dire Faire faire	Transmission d'un savoir faire	90%

* pourcentages obtenus si on se refaire aux résultats de l'étude indiqués dans le chapitre « Méthodes pédagogiques »

Pour être efficace, ces méthodes doivent être combinées (exemple de combinaison de méthodes en annexe 1).
L'exposé par exemple est une méthode ou le participant est passif, d'ou le pourcentage de données retenues faibles ; Il est donc préférable de l'associer à d'autres méthodes.
Cependant les autres méthodes, bien que permettant d'obtenir de meilleurs pourcentage d'acquisition, peuvent difficilement être utilisées seules. Elles nécessitent un exposé avant et/ou après leur utilisation.

1.2.3.2.3.4 Démarches pédagogiques ou choix des méthodes

Le choix des méthodes dépend de différents paramètres (9):

- de l'objectif pédagogique,
- des participants,
- de la taille du groupe,
- du temps imparti,
- des contraintes matérielles.

Selon l'objectif pédagogique, acquisition d'un savoir, savoir faire, savoir être ou la combinaison des trois, le choix des méthodes pédagogiques est différent.
L'exposé, les questions/réponses ou la découverte sont à privilégier pour la transmission d'un savoir.
La découverte et la démonstration sont préférables pour l'acquisition d'un savoir faire.
La découverte et en particulier le jeu de rôle est à privilégier pour l'acquisition d'un savoir être.

Les participants et leur nombre peuvent également influencer le choix des méthodes. La majorité des gens préfère les méthodes « actives », cependant un trop grand nombre de participants peut exclure des méthodes telles que la découverte ou la démonstration.

Le temps imparti à la formation peut également exclure les méthodes actives.

Enfin, les contraintes matérielles comme par exemple l'absence de caméra, de rétroprojecteur, constituent également des entraves à l'application de certaines méthodes.

1.2.3.2.3.5 Evaluation de la formation

L'évaluation de la formation est indispensable pour mesurer l'atteinte des objectifs, l'efficacité de la formation et le retour sur investissement.

Les questions suivantes doivent être posées (7):
Pourquoi évaluer ?
Que faut-il évaluer ?
Qui évaluer ?
Pour qui évaluer ?
Par qui évaluer ?
Comment évaluer ?
Quand évaluer ?
Qui finance l'évaluation ?
Combien coûte l'évaluation ?

Pour évaluer une formation, la méthode OPIOM peut être utilisée.
OPIOM est l'acronyme des cinq phases de l'évaluation d'une formation (7):

O : objectifs
Ce sont les objectifs de la formation et de l'évaluation de la formation.

P : paramètres
Quels sont les paramètres utilisés pour évaluer la formation ? Le choix d'un paramètre dépend du problème devant être résolu par la formation.
Un problème étant un écart entre une situation donnée et une situation souhaitée ; le meilleur paramètre sera celui qui permettra de mesurer cet écart et d'en apprécier sa diminution.

Il doit être directement lié à l'action des personnes formées et il doit de préférence déjà exister dans l'entreprise (ainsi il est déjà connu et compris).

I : information

Le personnel formé, les formateurs, le demandeur de formation, les investisseurs et les clients doivent être informés des objectifs et des paramètres de l'évaluation, des différentes étapes de l 'évaluation, de la périodicité des mesures, de l'analyse des résultats.

O : outils

M : mesure

Chaque paramètre est mesuré trois fois :

- avant la formation

La mesure n'est réalisée que si elle est vraiment indispensable,

- pendant la formation, en cours ou à la fin de la séance (questionnaire anonyme),
- après la formation au bout d'un temps donné.

L'évaluation peut être réalisée un à trois mois après la formation à l'aide d'un questionnaire (différent de celui utilisé lors de la formation), à l'aide d'indicateurs mesurés avant et après la formation ou bien grâce à des entretiens informels ou formels.

1.2.3.2.4 Motivation

La motivation est cruciale pour faire évoluer les pratiques, elle est donc indispensable à l'amélioration continue de la qualité.

Un personnel motivé s'engagera pour obtenir de « bons » résultats, il manifestera un niveau d'effort supérieur à la « normale » et une continuité de cet effort dans le temps.

Il est donc important de stimuler la motivation.

La motivation peut avoir différentes origines :

- la satisfaction des besoins de l'individu ;

tant que ces besoins ne sont pas satisfaits, ils constituent une source de motivation,

- la valeur du travail,
- le rôle que souhaite jouer l'employé dans l'entreprise.

Il existe différents modèles théoriques qui classent ces sources de motivation (14):

Le modèle de Maslow

Il classe les besoins en cinq catégories par ordre décroissant d'importance : besoins physiologiques, de sécurité, sociaux, d'estime de soi et d'autrui, de se réaliser.

Cependant, bien que très connu, aucune recherche n'a prouvé que les besoins de Maslow, étaient les seules sources de motivation au travail ou que ces besoins devaient être satisfaits successivement.

Le modèle ERG d'Alderfer

Il classe les besoins en trois catégories :

- E : besoins liés à l'existence,
- R : besoins relationnels,
- G : besoins de « grandir », se développer, se réaliser.

Aucune étude n'a montré que le désir de l'un ou l'autre de ces besoins pouvait être plus motivant pour le travail.

Le modèle de Murray

Selon cette théorie, chaque individu peut être caractérisé par un « profil de besoins », évoluant au cours du temps et capable de déterminer le comportement.

Murray a distingué vinqt besoins, mais quatre d'entre eux sont considérés comme vraiment importants :

- Le besoin de réussir,
- Le besoin d'affiliation,
- Le besoin d'autonomie,
- Le besoin de pouvoir.

Peu de recherches ont été réalisées pour valider ce modèle sur le terrain, cependant une nette relation entre le besoin de réussir et la réalisation de bonnes performances a été mise en évidence chez les cadres.

Le modèle de Herzberg

Il distingue deux types de besoins, ceux qui sont propres à tous les êtres vivants et ceux qui sont spécifiques de l'espèce humaine. Selon cette théorie, seuls les besoins spécifiques à l'homme sont sources de motivation, les autres ne peuvent que diminuer l'insatisfaction lorsqu'ils sont assouvis.

Ce modèle a été abandonné, car on considère aujourd'hui que toute insatisfaction de besoins est une source potentielle de motivation.

Le modèle de Ronen

Dans ce modèle, Ronen parle de valeurs de travail et non plus de besoins. Ces valeurs sont regroupées autour de deux axes, l'un représente les valeurs de travail à caractère individuel aux valeurs de travail à orientation collective, l'autre représente les valeurs de travail à orientation matérielle aux valeurs à orientation non-matérielle.

Le modèle de Miner

Il cherche à déterminer dans quelles conditions, il peut y avoir adéquation entre les rôles que souhaitent jouer un individu et les rôles que l'organisation attend qu'il joue.

Il identifie quatre types d'organisations en fonction de leur structure, de la manière dont elles opèrent et les rôles qu'elles souhaitent faire jouer à leurs cadres et à leurs responsables. Il s'agit des organisations hiérarchiques, professionnelles, entrepreneuriales et collectives. Chacune est caractérisée par un « schéma motivationnel » .

Cette théorie ne s'applique qu'aux cadres.

Ainsi, il a été montré qu'il est impossible de trouver une méthode de motivation qui s'appliquerait à toutes les personnes, les situations, les entreprises, les cultures.

La motivation est un processus complexe prenant en compte les contraintes économiques, organisationnelles, technologiques et culturelles et leurs interactions avec les besoins, valeurs et aspirations des individus.
Aussi, dans une entreprise, les hiérarchies de valeurs qui caractérisent différents groupes doivent être connues afin de stimuler efficacement la motivation.
Le processus de motivation se construit au fil du temps et doit évoluer avec ces différents éléments.

Les stratégies utilisées par les entreprises pour motiver le personnel sont diverses (18) :

- Récompenses : hausses de salaire, primes, félicitations...
- Enrichissements du travail : variété, complexité, promotion...
- Leadership

Cependant, il n'existe pas de principe universel pour faire son choix. Il dépend des objectifs, de la culture de l'entreprise et du personnel que l'on cherche à motiver.

L'attribution de récompenses est une action difficile qu'il faut réaliser en toute équité. La récompense doit être effectivement liée au travail effectué. Les résultats du travail doivent donc être mesurables et le « niveau » de la récompense en relation avec le travail effectué. Si ce n'est pas le cas, le résultat de la récompense peut être une démotivation. Elle ne doit pas susciter de contestation de la part du recevant ou de la part du reste du personnel.

Enfin, changer le travail pour l'enrichir, le rendre moins routinier, n'est pas possible dans tous les cas.
La complexité accrue accompagnant le changement peut d'ailleurs être source de démotivation.

Dans tous les cas, sonder le personnel pour voir ce qui peut le motiver est primordial et constitue au final sans doute le meilleur moyen pour le stimuler et soutenir efficacement sa motivation (3).

1.2.3.2.5 Implication

L'implication rend compte de la relation entre une personne et une entreprise.

M. Thevenet estime « qu'une personne est impliquée dans une institution quand l'image qu'elle se fait de sa réussite personnelle passe par la réussite de cette institution » (11).

L'implication a ainsi des conséquences positives pour l'entreprise :
une fidélisation du personnel, une meilleure adhésion aux objectifs, une orientation des efforts, une meilleure mobilisation pour des actions particulières et enfin une facilitation des actions participatives.
Ce sont des points qui peuvent être utiles dans le cadre de l'amélioration continue du système de management de la qualité.
Cependant, une trop grande implication peut également être un frein au changement et diminuer la créativité.

L'implication, contrairement à la motivation, est mesurable par le questionnaire de Porter et Smith : l'OCQ, Organizational Commitment Questionnaire (annexe 2) (11). Connaître les personnes de l'entreprise réellement impliquer dans leur travail est important, en particulier si l'on cherche la participation d'individus pour des projets visant à améliorer le système qualité.

2 Refonte du système documentaire d'Aventis Pharma/ Valori

2.1 Présentation de l'entreprise

2.1.1 Le groupe Aventis

Le groupe Aventis est né le 15 décembre 1999 de la fusion de Hoeschst-Marion-Roussel et de Rhône-Poulenc-Rorer.

Aventis est le premier groupe pharmaceutique français et le cinquième au rang mondial.

La production d'Aventis suit trois grands axes :

- Production de médicaments par Aventis Pharma
- Production de vaccins par Aventis Pasteur
- Production de protéines par Aventis Behring

Aventis Pharma dispose de trois produits appelés block buster (c'est à dire réalisant chacun plus d'un milliard d'euros de chiffre d'affaire) :

- Allegra® ou Telfast® (fexofenadine), utilisé pour traiter les rhinites allergiques et les urticaires chroniques idiopathiques.
- Lovenox® ou Clexane® (enoxaparine), un antitrombotique (Héparine de bas poids moléculaire HBPM) .
- Taxotère® (docetaxel), un anticancéreux.

2.1.2 Le site de Valori 5

2.1.2.1 Présentation

Le site de Valori 5 produit de l'héparine sodique, utilisée comme matière première pour la production d'un ingrédient pharmaceutique actif : l'enoxaparine.

L'enoxaparine est le principe actif du Lovenox® ou Clexane®.

2.1.2.2 Histoire du site

Les évènements marquants du site :

1981 Création du site pour l'extraction de l'héparine brute à partir de mucus de porc.
1987 Création du premier atelier de purification
1989 Rhône Poulenc absorbe Valori 5
1991 Soumission du Drug Mater File (DMF) à la FDA
1992 Obtention de l'agrément FDA
1996 Création du service Assurance Qualité
2000 Création de Aventis

2.1.2.3 Le site aujourd'hui

Le site de Valori 5 emploie 42 personnes dont environ la moitié travaille en fabrication, un quart en Contrôle Qualité (CQ) et un autre quart dans les services Administratif, Assurance Qualité (AQ) et Environnement-Hygiène-Sécurité (EHS) .

Le site comprend un atelier extraction qui extrait l'héparine brute à partir de mucus intestinal de porc et quatre ateliers de précipitation sélective/purification.

Activités du site :

- Production d'héparine sodique à partir de mucus intestinal de porc (héparine Valori 5)
- Production d'héparine sodique à partir d'héparine brute d'origine chinoise et espagnole
- Contrôle Qualité d'héparine sodique achetée (héparine de négoce)

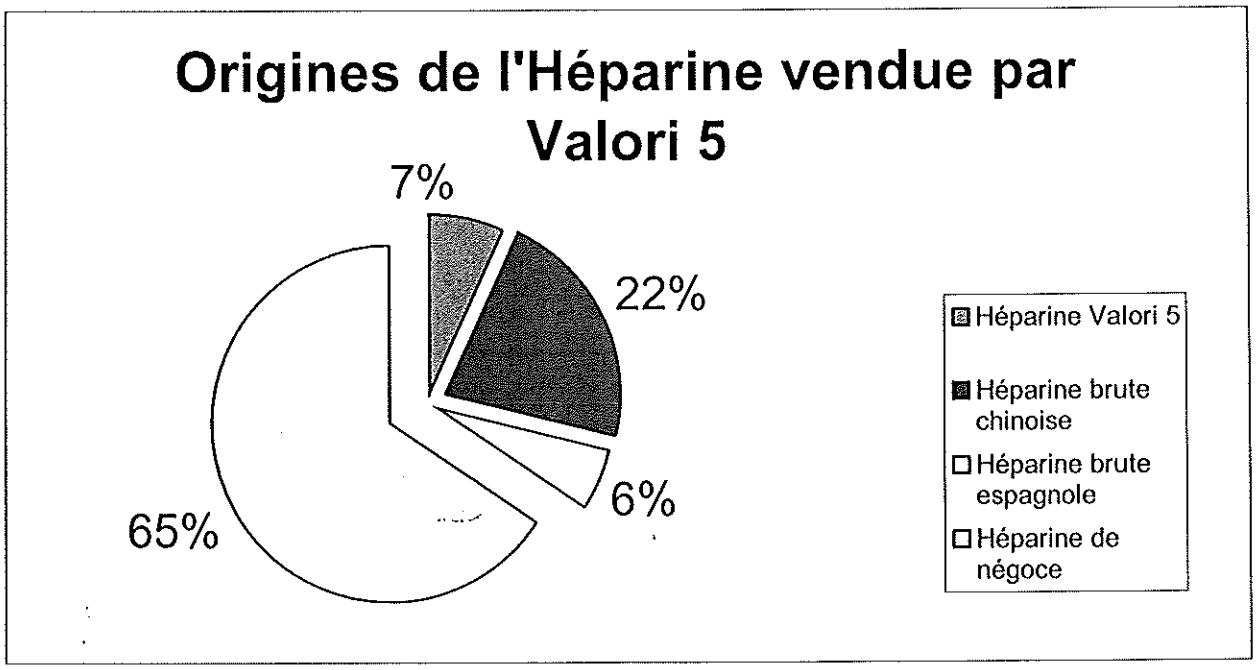


Schéma 5 : Représentation graphique des origines de l'héparine vendue par Valori 5

En 2001, le site a produit et contrôlé environ un quart de l'héparine présente sur le marché mondial.

2.1.2.4 Le produit : l'héparine sodique

Fabrication et contrôles

La fabrication de l'héparine sodique à partir de mucus de porc est constituée de trois grandes étapes :

- L'extraction de l'héparine brute à partir du mucus
- La précipitation sélective
- La purification

Sur le site de Valori 5, la fabrication d'héparine sodique est soit réalisée en totalité à partir du mucus, soit à partir du stade d'héparine brute (l'extraction a été réalisée par le fournisseur d'héparine brute) .

Des contrôles sont réalisés :

- sur les matières premières entrant dans la fabrication de l'héparine sodique (mucus, héparine brute achetée, héparine purifiée achetée...)
- au cours du procédé
- sur le produit fini

Les résultats de ces contrôles doivent être conformes aux spécifications préétablies.

L'Assurance Qualité examine le dossier de lot, veille au respect des BPF et des spécifications déposées auprès des affaires réglementaires. Elle accepte la distribution du lot en client en l'absence de non-conformité.
Une non-conformité peut entraîner un retraitement du lot, voir très exceptionnellement une destruction.

Etapes de fabrication et de contrôle de l'héparine sodique

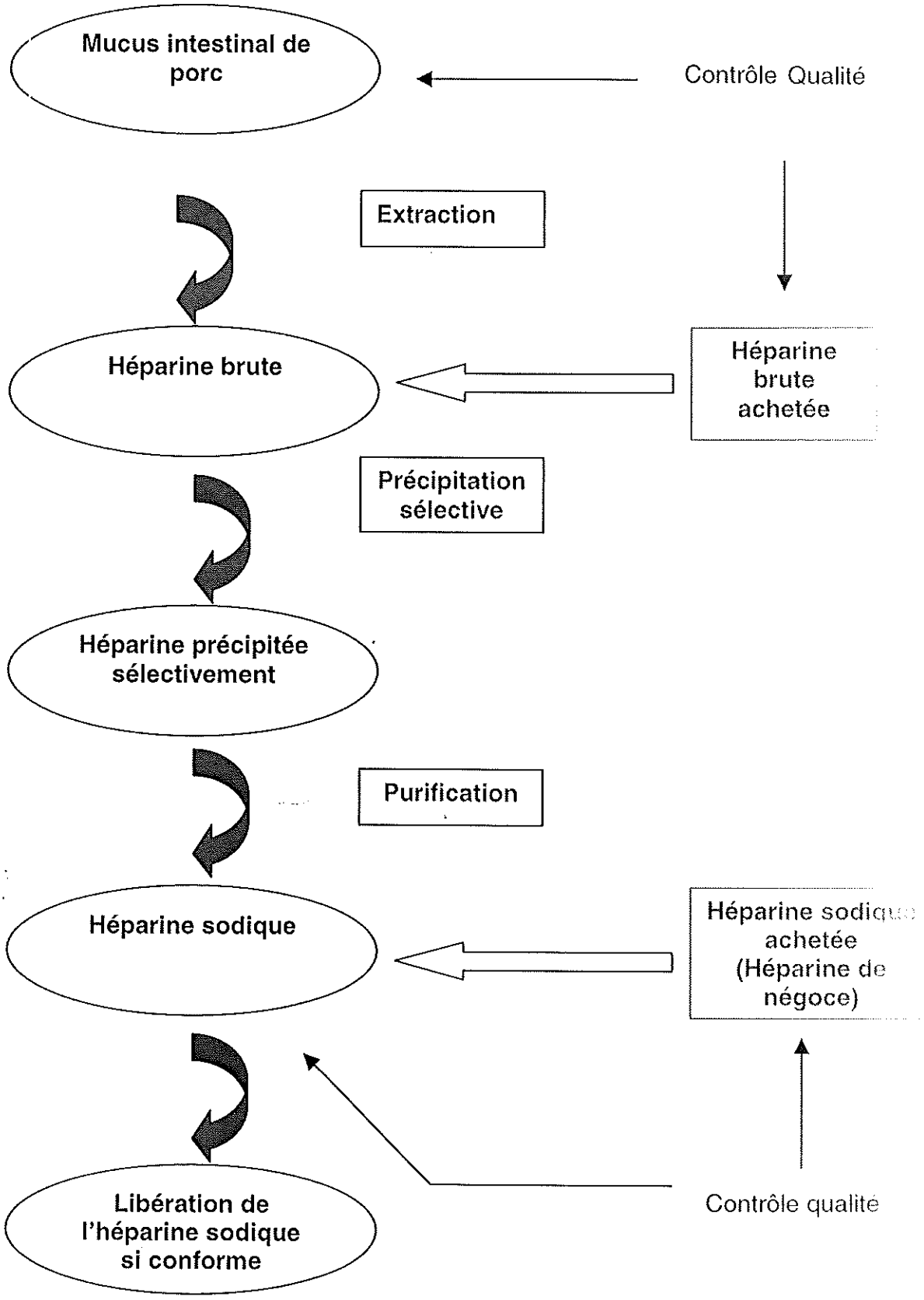
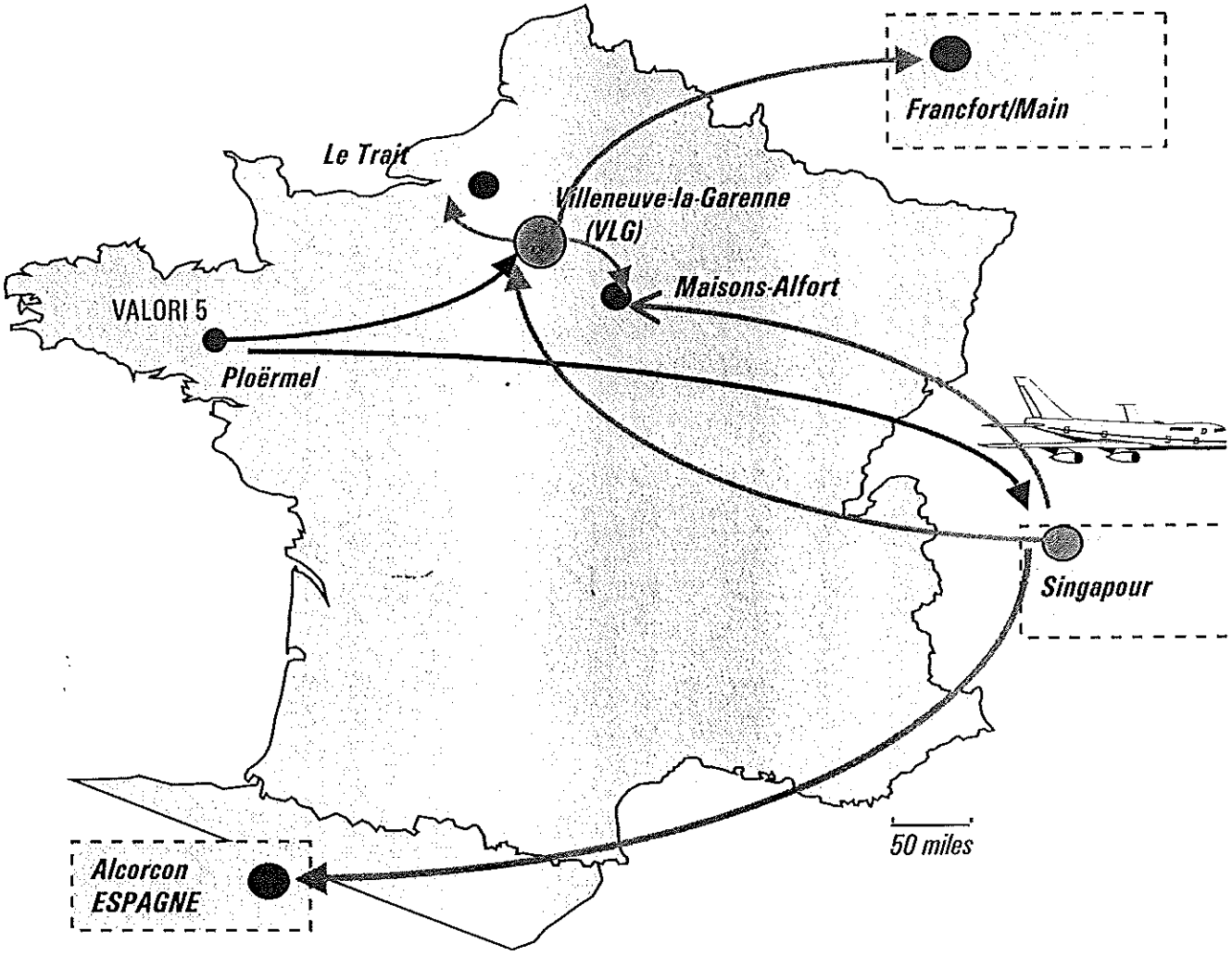


Schéma 6 : Etapes de fabrication et de contrôle de l'héparine sodique

Devenir de l'héparine sodique de Valori 5

Le site de Valori 5 est le premier maillon de la chaîne aboutissant à la production du Lovenox®. Valori 5 a pour client deux autres sites Aventis, un à Villeneuve la Garenne et l'autre à Singapour. Ils produisent l'enoxaparine, l'ingrédient pharmaceutique actif qui entre dans la formulation du Lovenox®. La mise en seringue du médicament est réalisée sur les sites de Francfort, le Trait, Alcorcon et Maison Alfort.



Légende

- Intermédiaire (Héparine)
- Substance pharmaceutique vrac : Enoxaparine
- Spécialité pharmaceutique (Lovenox/ Clexane)

Schéma 7 : Devenir de l'héparine sodique de Valori 5

2.2 Le système documentaire : état des lieux

Un état des lieux a été réalisé pour évaluer la documentation existante sur le plan qualitatif et quantitatif, ainsi que pour évaluer sa gestion.

2.2.1 Evaluation quantitative et qualitative de la documentation Qualité

Le site dispose d'une documentation qualité comprenant au total 294 documents dont 142 procédures et 152 instructions de travail. Il dispose également d'un grand nombre d'enregistrements.

Cette documentation est répartie en différents services :

- Administratif
- Assurance Qualité
- Direction
- Environnement
- Extraction
- Hygiène
- Contrôle Qualité
- Maintenance
- Purification
- Sécurité
- Réception

Le tableau ci-dessous indique la documentation existante dans chaque service.

Tableau II : Documentation existante dans l'ancienne documentation

	Nombre de documents	
Services	**Procédure**	**Instruction de travail**
Administratif	2	0
Assurance Qualité	28	0
Contrôle Qualité	60	30
Environnement	2	0
Extraction	12	31
Hygiène	0	0
Maintenance	5	0
Purification	18	80
Réception	3	4
Sécurité	12	7
TOTAL	**142**	**152**

Ce tableau permet de mettre en évidence la disproportion du nombre de procédures par rapport à celui des instructions de travail.

En réalité, il existe une confusion entre les procédures qui sont des documents organisationnels et les instructions de travail qui sont des documents opérationnels, c'est à dire utilisé directement au poste de travail.

Les procédures, dans une majorité de services correspondent :

- soit à des documents purement opérationnels,
- soit à des documents à la fois organisationnels et opérationnels,
- Soit dans quelques cas à des documents purement organisationnels.

Par contre, les instructions de travail correspondent toujours à des documents opérationnels.

Exemple:

Dans le service Contrôle Qualité, on dénombre 60 procédures et 30 instructions de travail. On constate donc effectivement un déséquilibre entre les documents

organisationnels et opérationnels. En outre, les instructions de travail existantes sont bien des documents opérationnels mais correspondent toutes à des manuels d'utilisation d'appareil.

2.2.2 Gestion de la documentation qualité

Une procédure de rédaction et de gestion de la documentation définit les éléments suivants.

2.2.2.1 Gestion des procédures

Conservation

Les originaux des procédures en vigueur sont stockés dans une armoire du service Assurance Qualité.

Ce service est responsable de la conservation et de l'archivage des originaux des procédures obsolètes pendant une durée de 11 ans.

Chaque service dispose également des procédures dont il est destinataire.

Un document obsolète doit être retourner au service Assurance Qualité pour destruction.

Néanmoins, au cours d'audits internes, l'Assurance Qualité constate régulièrement la présence de documents obsolètes.

Codification

Chaque procédure dispose d'une codification du type : P-XXX-NNN

- P : procédure
- XXX : service émetteur du document
- NNN : numéro du document

Rédaction

La première page de la procédure comporte un tableau de modification, un tableau indiquant le nom et signature du rédacteur, du vérificateur et de l'approbateur du document et un tableau de diffusion.

Chaque procédure comporte un sommaire et doit suivre le plan indiqué dans la procédure de rédaction et gestion de la documentation.

Ce sommaire n'est pas toujours respecté.

Reprographie - Dactylographie - Diffusion - Modification - Révision

Les copies autorisées sont effectuées sur des feuilles portant en impression rouge la mention « PROPRIETE VALORI 5/ AVENTIS PHARMA » . Ce papier est conservé par l'Assurance Qualité.

La diffusion concerne tout service indiqué dans le tableau de diffusion. Elle peut également concerner un service extérieur à Valori 5 appartenant au groupe Aventis. Chaque diffusion est tracée par un accusé de réception du document.

Toute copie à un service non-destinataire doit porter la mention « document non géré » et être datée et signée.

La révision des documents doit être réalisée tous les 3 ans et doit entraîner une mise à jour de l'indice de modification du document.

2.2.2.2 Gestion des instructions de travail

Conservation

Selon la procédure de rédaction et gestion de la documentation, la conservation des instructions de travail est identique à celle des procédures.

Le service Assurance Qualité ne conserve pas les instructions de travail. Chaque service conserve les instructions de travail qu'il émet et doit détruire les documents obsolètes.

L'Assurance Qualité ne gère pas et n'approuve pas les instructions de travail.

Il n'existe pas bien souvent de listes d'instructions de travail, et lorsqu'elles sont présentes, elles ne sont pas à jour.
De plus, en l'absence d'un service centralisant l'ensemble des instructions, on constate des redondances d'instructions.

Codification

Chaque instruction de travail dispose d'une codification du type :

I-XXX-NNN

- I : instruction de travail
- XXX : service émetteur du document
- NNN : numéro du document

Rédaction

Selon la procédure de rédaction et gestion de la documentation, chaque instruction de travail doit comporter, comme les procédures, une première page comportant un tableau de modification, un tableau indiquant le rédacteur, vérificateur et approbateur et un tableau de diffusion.
L'instruction de travail doit suivre le même plan qu'une procédure.

Pourtant, les trois tableaux sont absents, le plan n'est pas suivi, ces instructions comportent directement la description des opérations à réaliser.
Elles disposent néanmoins d'un numéro de version, d'une date d'application et d'une date à partir de laquelle elles sont révisables.

Reprographie - Dactylographie - Diffusion - Modification - Révision

Selon la procédure de rédaction et gestion de la documentation, les instructions de travail sont soumises à la même gestion que les procédures.
En réalité, en ce qui concerne la diffusion, il n'y a aucune traçabilité puisque le document ne comporte pas de tableau de diffusion. Le document n'est jamais accompagné d'un accusé de réception.

2.2.2.3 Gestion des enregistrements

Conservation

Les imprimés servant à l'enregistrement des données sont toujours inclus aux annexes des procédures. Leur conservation est donc identique à celle des procédures.

Les imprimés remplis et les enregistrements de données brutes sont conservés pendant 11 ans.

Codification

Etant inclus aux annexes des procédures, ils ne disposent pas de codification propre. Le code du document correspond à celui de la procédure.

Rédaction

La rédaction des documents vierges servant à l'enregistrement n'est soumise à aucune règle particulière.

Reprographie - Dactylographie - Diffusion - Modification - Révision

La reprographie et la diffusion sont réalisées par les services utilisateurs des documents et par l'Assurance Qualité. La modification de ces documents n'est pas tracée : leur numéro de version correspond au numéro de version de la procédure à laquelle ils sont annexés.

2.2.3 Points forts et points faibles de la documentation

2.2.3.1 Les points forts

- Tous les originaux des procédures sont stockés en Assurance Qualité
- Durée de l'archivage est définie (11 ans)
- Présence d'un tableau de diffusion, de révision et des trois cartouches de signatures sur les procédures

- Présence d'une date de mise en application et de révision sur les procédures et les instructions de travail
- Présence d'un numéro de version sur les procédures et instructions de travail
- Gestion de la reprographie, dactylographie, diffusion, révision, modification des procédures par l'Assurance Qualité

2.2.3.2 Les points faibles

- Confusion des documents organisationnels et opérationnels
- Redondance des documents
- Retour et destruction des documents obsolètes
- Durée de l'archivage des instructions de travail inconnue, car elles sont gérées par les services
- Absence du tableau de diffusion, de révision et des trois cartouches de signatures sur les instructions de travail
- Absence de gestion de la reprographie, dactylographie, diffusion, révision des instructions de travail
- Absence d'approbation par l'Assurance Qualité des instructions de travail
- Absence de conservation et d'archivage des originaux des instructions de travail
- Absence de traçabilité des modifications des imprimés

2.2.4 Conclusion

L'état des lieux du système documentaire montre trois grands domaines à améliorer :

- La structure de la documentation.
  Elle doit être revue de sorte que les documents deviennent des documents purement organisationnels ou purement opérationnels.
- La gestion des documents et en particulier des instructions de travail.
  Ces documents doivent être gérés par l'Assurance Qualité.

- L'utilisation des documents.
  Le personnel doit être formé de manière à ce que chacun fasse ce qui est écrit.

Ces différents éléments seront revus au cours de la refonte du système documentaire. Le personnel sera formé à cette nouvelle documentation.

2.3 Refonte du système documentaire

2.3.1 Le projet

2.3.1.1 Objectifs et enjeux

L'objectif de ce projet est de refondre le système documentaire existant afin qu'il réponde aux référentiels professionnels en vigueur.

Les enjeux sont importants pour le site qui doit convaincre les inspecteurs de l'AFSSAPS et de la FDA que l'héparine est produite en respectant une démarche d'Assurance Qualité.

Les enjeux sont également primordiaux pour le groupe Aventis.
En effet, le lovenox ® est un bluck buster. Sa diffusion est donc très importante sur le plan mondial.
Sur le plan médical, l'HBPM doit donc être totalement irréprochable.
Un incident dans la chaîne de production de cette spécialité pourrait être catastrophique.
L'enjeu financier est également considérable pour le groupe.

Il est donc essentiel pour l'ensemble de la chaîne de production que chaque étape respecte les règles définies et consignées dans des documents à jour, cohérents, lisibles et compréhensibles par tous.

2.3.1.2 Référentiels internes à respecter

Aventis Pharma applique un référentiel interne : les Global Quality Standards (GQS) (2), un guide rédigé à partir des BPF de l'ICH dont il détaille certains points.

Il comporte 9 chapitres :

- Le management de la qualité,
- Le personnel,
- Les équipements et locaux,
- La documentation,

- La production,
- Le contrôle qualité,
- Les contrats, contrats de fabrication et d'analyse,
- Les réclamations et rappel de produit,
- Les inspections.

Le site de Valori 5 tout comme les autres sites d'Aventis Pharma doit respecter ce guide qui répertorie les activités devant être gérées et donc devant faire l'objet d'une procédure.
Le site a pour objectif d'être totalement conforme à 80% des GQS à la fin de l'année 2002.
La révision des documents doit donc prendre en compte les indications des GQS.

2.3.1.3 Nouvelle structure de la documentation

2.3.1.3.1 Présentation de la nouvelle structure

Le projet est de revoir la structure de la documentation de sorte que les documents qualité puissent être classés en quatre niveaux :
Le niveau 3 comporte les documents opérationnels. Dans la pyramide de documentation théorique étudiée dans la première partie, il n'est constitué que de modes opératoires. A valori 5, ce niveau a été fragmenté et comporte ainsi :

- Des modes opératoires (MO)
- Des techniques de contrôles analytiques (TCA)
- Des protocoles de Validation
- Des notices d'utilisation d'appareil
- Des imprimés
- Des listes

Ces quatre niveaux peuvent être représentés de la façon suivante :

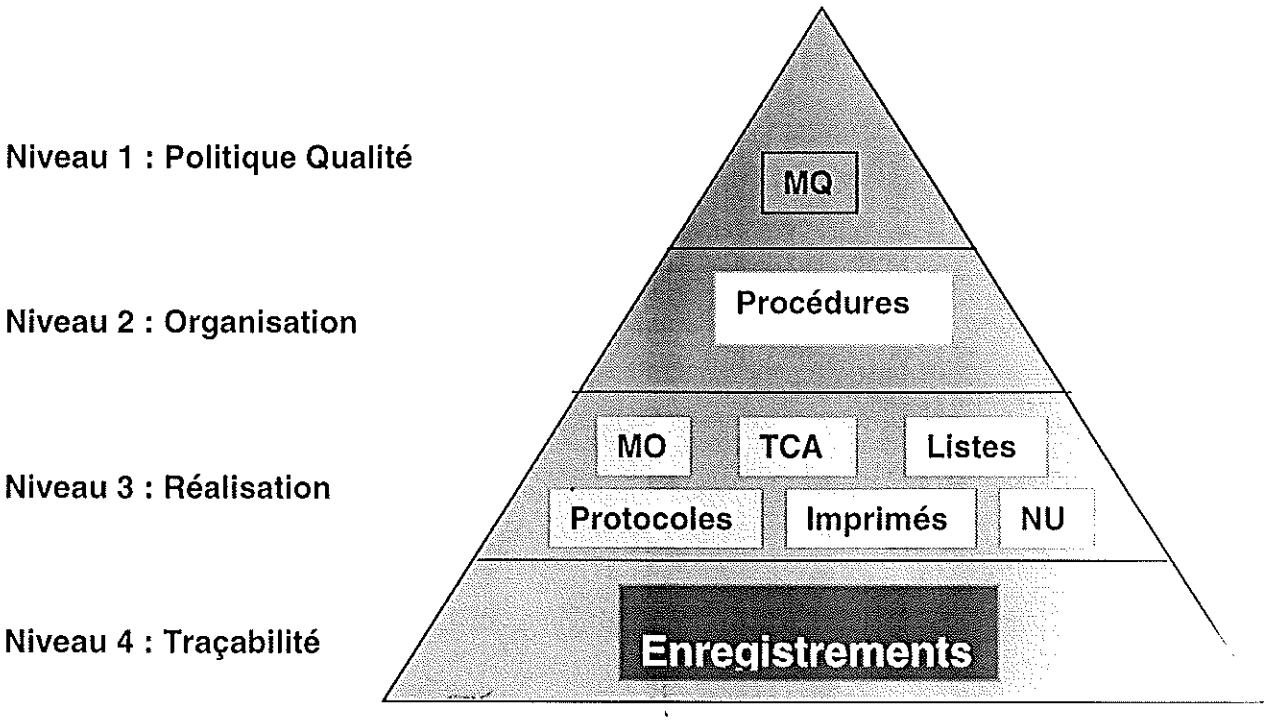


Schéma 8 : Pyramide de documentation de Valori 5

Cette nouvelle structure implique la création de nouveaux documents tels que les listes et imprimés ainsi que la refonte d'une grande partie des documents existants.

2.3.1.3.2 Définitions des documents

Manuel Qualité

Le manuel qualité est un document décrivant les dispositions générales prises pour obtenir la qualité des produits ou services (politique qualité, responsabilités, moyens, organisation) .

Procédure

Une procédure est une règle écrite décrivant les modalités de fonctionnement ou d'organisation d'un secteur donné. Quand cela est nécessaire, une procédure peut faire référence à des modes opératoires spécifiques.

Technique de contrôle analytique

Une technique de contrôle analytique est un document indiquant les renseignements nécessaires à l'analyse d'une matière première, produit intermédiaire, produit fini, ou pour un contrôle en cours de procédé.

Ce document contient donc les éléments suivants :

- Les spécifications à respecter .
- Les déterminations à réaliser
- Les modes opératoires utilisés pour effectuer une détermination

Mode opératoire

Un mode opératoire est un document qui décrit de façon plus ou moins détaillée une succession d'actions pour arriver à un but déterminé. Sa lecture et son application doivent permettre à toute personne non expérimentée de réaliser la (ou les) opération(s) demandée(s) .

Protocole de Validation

Un protocole de validation est une règle écrite décrivant les étapes nécessaires à la qualification et validation, de matériels, de matières, de systèmes...

Notice d'utilisation d'appareil

Une notice d'utilisation d'appareil est un document décrivant précisément comment doit être utilisé un appareil, les consignes de sécurité et la maintenance de l'appareil. Elle est rédigée à partir du manuel d'utilisation du fournisseur.

Liste

Une liste est un document indiquant de manière exhaustive les documents, les matériels, les données à utiliser...

Imprimé

Un imprimé est un document permettant d'enregistrer des données.
Un imprimé devient donc après qu'il ait été rempli un enregistrement.

Enregistrement

Un enregistrement est un document qui permet d'assurer la traçabilité, c'est à dire renseignant sur ce qui s'est passé à un moment T. Les enregistrements peuvent être des imprimés renseignés(telles que les fiches de fabrication), rapports, cahiers de paillasse, tickets de pesée, enregistrements de température...

2.3.1.3.3 Intérêt de la création de nouveaux types de documents

Quatre types de nouveaux documents ont été créés :

- Les techniques de contrôle analytique (TCA)
- Les notices d'utilisation
- Les listes
- Les imprimés

▪ Les techniques de contrôle analytique ont été créées pour formaliser les analyses de l'ensemble des laboratoires de contrôle d'Aventis Pharma. La mise en page et le contenu de ces documents ont donc été imposés par le groupe dans le but de les standardiser et

de standardiser leur évolution. Ainsi une même TCA peut être utilisée par le site de Ploërmel ou par tout autre site d'Aventis Pharma.
Ces documents bien que similaires à des modes opératoires n'en porte pas le nom, du fait de la volonté d'Aventis Pharma de créer des documents spécifiques au laboratoire de contrôle.

- Les notices d'utilisation étaient auparavant soit des documents à part entière (appelées instructions de travail), soit des sous-parties d'une instruction de travail.
Les notices d'utilisation ont donc été créées pour éviter des redondances dans les documents. En effet, l'utilisation d'un appareil pouvait être expliquée dans plusieurs instructions de travail selon le service et selon le moment au cours duquel on utilisait l'appareil dans le processus de fabrication.
Le site dispose aujourd'hui d'une notice d'utilisation par appareil qui peut être diffusée aux différents services utilisateurs.
La redondance dans les documents posait auparavant des problèmes de mise à jour. En effet, lorsque l'on changeait un appareil pour un autre modèle, il fallait modifier tous les documents décrivant l'utilisation de l'appareil, ce qui était laborieux.
Aujourd'hui, il suffit de créer une nouvelle notice d'utilisation pour remplacer l'ancienne.

- Les listes ont également été créées pour faciliter la gestion des documents. En effet, auparavant, on pouvait trouver dans différents documents une même liste, ce qui posait des problèmes de mise à jour.
Enfin, si l'on souhaitait prendre connaissance de la liste, il était difficile de la retrouver puisqu'elle était intégrée à un document.
La recherche pouvait être laborieuse. Aujourd'hui, la liste est clairement identifiée.

- Les imprimés étaient des documents intégrés à des procédures.

Le choix de les « extraire » des procédures a été décidé pour faciliter la gestion des procédures. En effet, lorsque dans une procédure, seule une modification de l'imprimé intervenait, il était nécessaire de changer l'indice de révision de la procédure et surtout de rediffuser toute la procédure au sein des services.

Aujourd'hui, lorsqu'un imprimé est modifié, seul son indice de révision évolue, et seul le nouvel imprimé est diffusé. Ceci facilite la gestion des documents et la traçabilité des modifications.

2.3.1.4 Nouvelle gestion des documents Qualité

La gestion des documents est dorénavant conforme aux référentiels vus dans la première partie.

L'ensemble des documents Qualité est géré par le service Assurance Qualité. Auparavant, seules les procédures étaient gérées par celui-ci.

Les imprimés qui étaient joints aux procédures, sont dorénavant, gérés de façon indépendante. Leurs modifications sont donc plus clairement tracées.

La nouvelle procédure de rédaction et de gestion des documents Qualité définit les éléments suivants :

- Vérification

Les documents doivent être vérifiés par le responsable du service émetteur. Le vérificateur doit s'assurer de la véracité des informations fournies. Cette vérification permet que nul document ne puisse être émis sans l'accord du responsable de service.

- Approbation

Les documents doivent impérativement être approuvés par l'assurance Qualité (8), exceptés les documents concernant l'environnement, l'hygiène et la sécurité (EHS); Ceux-ci sont visés par le responsable EHS.

Les référentiels s'appliquant au service EHS étant différents de ceux applicables en Assurance qualité, il a été jugé préférable que l'approbation des documents émis par le service EHS soit réalisée par le responsable EHS. Celui-ci juge de la conformité du document avec les normes et textes réglementaires en vigueur et de la cohésion du document avec l'ensemble du système documentaire du service EHS.

Le service Assurance Qualité juge de la conformité au Drug Master File et aux bonnes pratiques de fabrication. Il juge également du respect des règles de rédaction établies dans la procédure de rédaction et gestion des documents Qualité et de la cohésion du document avec l'ensemble du système documentaire.

- Dactylographie et reprographie

Elles sont sous la responsabilité du service assurance qualité.
Pour les imprimés constituant le futur dossier de lot de fabrication, le nombre de copie est enregistré dans un cahier. La copie de chacun de ces imprimés est datée et signée.

- Traçabilité des modifications

Tous les documents comportent un tableau de révisions conformément aux référentiels, excepté les imprimés et listes. Ce tableau renseigne la date et la nature de chaque modification, ainsi que le nouveau numéro de version du document. Les deux derniers chiffres du code d'identification de tout document correspondent au numéro de version.

- Révision

Les procédures, modes opératoires, notices d'utilisation doivent être revus tous les 3 ans conformément aux exigences d'Aventis Pharma.
Les protocoles de validation de procédés ou de qualification de matériel, les listes et imprimés ne sont revus que lorsque cela est nécessaire.

- Conservation et destruction

Conservation des documents en vigueur :

L'assurance qualité conserve les originaux de chaque document. Auparavant, seules les procédures étaient conservées par ce service.

Les chefs de service sont responsables du classement et de la mise à disposition des documents au personnel.

Conservation et destruction des documents obsolètes :

L'assurance qualité conserve les originaux pendant une durée de 11 ans.

Les documents détenus par les services doivent être détruits par les services.

Un accusé de réception accompagne tout nouveau document. Le chef de service en signant cet accusé de réception s'engage à détruire l'ancienne version.

Auparavant les documents obsolètes devaient être transmis et détruits par l'Assurance Qualité. Cette nouvelle responsabilité qui leur incombe, vise à renforcer leur implication dans la gestion de la documentation.

Cependant, l'Assurance Qualité a pour mission de vérifier que les documents en circulation dans les services sont effectivement les documents en vigueur. Elle se réserve le droit de détruire elle-même les documents obsolètes qu'elle trouverait.

- Formation du personnel aux nouveaux documents

Les chefs de service ne formeront que le personnel concerné par le nouveau document. Auparavant, l'ensemble du personnel du service recevait la formation ce qui avait pour effet de surinformer inutilement une partie du personnel, engendrant finalement mécontentement et manque d'intérêt.

2.3.1.5 Révision des documents

Les documents doivent être revus :

- De sorte qu'ils appartiennent exclusivement à un niveau opérationnel ou organisationnel.
- De sorte qu'au sein du niveau opérationnel, les modes opératoires, protocoles de validation, techniques de contrôle analytique, listes et imprimés, correspondent aux définitions données dans la nouvelle procédure de rédaction et de gestion des documents qualité.
- De sorte que les enregistrements ne soient plus annexés aux procédures mais gérés de façon indépendante.
- De sorte de s'assurer de la conformité des documents avec les référentiels internes et externes à Aventis. Leur révision a donc été réalisée en se référant aux BPF, DMF, GQS et à la nouvelle procédure de rédaction et gestion des documents qualité.

2.3.2 Réalisation

2.3.2.1 Méthodologie

La première étape a consisté à lire l'ensemble des documents de chaque service et à les classer en différentes catégories, chaque catégorie entraînant un traitement différent :

- Les procédures purement organisationnelles.
  Elles ne nécessitaient pas de modification structurale.
- Les procédures à la fois organisationnelles et opérationnelles.
  Elles nécessitaient d'être scindées. La partie organisationnelle restant dans la procédure, la partie opératoire étant introduite dans un mode opératoire ou dans une technique de contrôle analytique (pour le Contrôle Qualité).
- Les instructions de travail qui étaient purement opératoires.
  Après révision, elles sont nommées modes opératoires.
- Les instructions de travail qui indiquaient la manière d'utiliser un appareil.
  Elles sont après révision nommées notices d'utilisation.

La seconde étape était de fusionner les documents qui pouvaient l'être.

La troisième étape a consisté à réaliser un tableau de correspondance entre les anciens et les nouveaux codes des documents ayant pour but de faciliter la mise à jour des références croisées dans les documents au fur et à mesure de leur révision (voir annexe 3 : tableau de correspondance du service extraction) . Le site dispose également de la traçabilité des correspondances existantes entre l'ancien et le nouveau code et donc entre l'ancien et le nouveau système documentaire.

Un document relatant les liens entre les différents documents (procédures, modes opératoires...) a été créé au fur et à mesure du travail. Ceci a été réalisé dans le but de mettre en évidence les références croisées des documents afin de pouvoir évaluer la chaîne de modification documentaire nécessaire après la modification d'un document.

Il a été choisi de commencer à restructurer et revoir les documents du niveau opérationnel, en procédant service par service.

Le premier document revu fut la procédure de rédaction et gestion des documents Qualité qui a servi de base à la rédaction de l'ensemble des autres documents.

La révision des documents fut réalisée avec la collaboration des chefs de service, qui se chargeaient de la relecture des documents. Leur implication dans l'élaboration du nouveau système documentaire avait pour but d'éviter tout écart entre ce qui devait être fait et ce qui devait être écrit.

2.3.2.2 Exemples

2.3.2.2.1 La procédure de rédaction et gestion des documents Qualité

La rédaction de cette procédure fut l'une des étapes les plus importantes de la réalisation du projet. Elle définit comment doit être rédigé chaque document qualité, excepté les techniques de contrôle analytique qui font l'objet d'une procédure à part.

Elle définit la codification, le contenu, la mise en page et la gestion de chaque document. Les éléments revus sont présentés ci-dessous :

➢ Codification des documents

La révision de la codification était indispensable puisque de nouveaux types de documents ont été créés. Elle a également permis d'introduire le numéro de version dans le code.

L'ancien code était composé ainsi : **A-XXX-NNN**

- « A » : Type de documents : procédure (P) ou instruction de travail (I)
- « XXX » : Service émetteur
- « NNN » : Numéro du document

Le nouveau code est constitué ainsi : **AA-BBB-00.00**

- « AA » : Type de document : procédure (PR), mode opératoire (MO), liste (LI)...
- « BBB » : service émetteur
- Les deux premiers chiffres : numéro du document.
  Auparavant le numéro était codé sur trois chiffres. Etant donné la taille du site et par conséquent le nombre de documents existants et pouvant être créés, il a été jugé qu'une codification sur deux chiffres était suffisante.

- Les deux derniers chiffres : numéro de version du document.

Un des services a changé de nom. Il était auparavant appelé réception, il est maintenant nommé magasin, car il traite également les expéditions.
Les services hygiène, environnement et sécurité ont été regroupés pour former un unique service : l'EHS.

➢ Le contenu des documents

Le tableau de la page suivante indique le contenu « global » de chaque type de document.

Tableau III : Contenu des documents

Document	Première page	Deuxième page
Procédure	-Tableau de révision -Tableau de diffusion	Sommaire
Protocole de validation	-Tableau de révision -Tableau de diffusion	Sommaire
Mode opératoire	-Tableau de révision -Tableau de diffusion	Contenu
Notice d'utilisation	- Tableau de révision - Tableau de diffusion	Sommaire
Liste	-Tableau de diffusion -Contenu	
Imprimé	-Contenu	

Tous les documents, excepté les listes et imprimés, présentent en première page un tableau de révision et un tableau de diffusion, afin que toute modification et diffusion de ces documents soient tracées. Auparavant, seules les procédures comportaient ces deux tableaux.

Les listes étant des documents ayant peu de perspective d'évolution, il n'a pas été jugé utile d'introduire un tableau de révision. Cependant, elles présentent comme tout autre document un indice de révision.

Les modes opératoires étant des documents relativement courts, on n'y trouvera pas de sommaire.

Le contenu d'une procédure

Il diffère de l'ancien système par plusieurs aspects :

- Le contenu de la procédure doit être de nature organisationnelle. Comme nous l'avons vu précédemment, dans l'ancien système documentaire, une procédure pouvait présenter à la fois un aspect organisationnel et opérationnel.

- La procédure, contient deux chapitres supplémentaires par rapport à l'ancien système :

  - Le summary

    Il est la traduction de l'objet en anglais.

    Valori 5 étant une entreprise agrée par la FDA, elle peut être soumise à ses audits. Le summary permet à toute personne anglophone, et en outre aux inspecteurs de la FDA, de connaître le sujet de la procédure.

  - Les documents associés

    Ce chapitre définit les documents nécessaires à l'application de la procédure (modes opératoires, listes, TCA...) .

- Le chapitre « documents de référence » ne doit comporter que des références à des normes, des textes réglementaires ou à des dossiers déposés auprès des institutions. Il ne s'agit pas de documents internes à Aventis, dont « le bien-fondé » pourraient être remis en cause par un auditeur.

Le contenu des modes opératoires.

Dans l'ancien système ces documents étaient appelés instructions de travail. D'après la procédure de rédaction et de gestion de la documentation de l'ancien système, elles devaient suivre le même plan que les procédures.

En réalité, elles ne comportaient ni tableau de diffusion ni tableau de révision, ni les trois cartouches de signatures ; elles ne suivaient pas le plan indiqué.

Dans le nouveau système, les modes opératoires comportent un tableau de diffusion, de révision et les trois cartouches de signatures.

Le plan a été simplifié par rapport à ce qui était écrit dans la procédure de rédaction et gestion de la documentation de l'ancien système. Il comprend trois ou quatre chapitres :

- 1 / Objectif

Il décrit précisément quel but on doit atteindre en appliquant le mode opératoire.

- 2/ Domaine d'application

Il indique le domaine d'activité et les personnes concernées par l'application du mode opératoire.

- 3/ Règles de sécurité à respecter

Il indique les règles de prévention à respecter pour appliquer le mode opératoire. Ce chapitre est facultatif.

- 4/ Contenu

Il décrit de façon précise les opérations à réaliser.

Le contenu des notices d'utilisation

Les notices d'utilisation doivent, elles aussi, contenir un tableau de révision, de diffusion et les trois cartouches de signatures.

Cependant, il n'existe pas de plan défini. Chaque notice d'utilisation suit un plan particulier. Selon la complexité de l'appareil, elle sera plus ou moins longue et complexe.

Le contenu des protocoles de validation

Les protocoles de validation suivent le même plan que les procédures et sont soumis à la même gestion.

Le contenu des listes et imprimés

Il n'existe aucune règle particulière si ce n'est la clarté et la simplicité du document.

- Les règles de rédaction

Les documents doivent être rédigés par des personnes compétentes, c'est à dire connaissant le travail. Ils doivent être rédigés de façon claire et concise. Une présentation sous forme de tableau et de logigramme est préférée.

La procédure de rédaction et de gestion des documents qualité définit ces règles et en particulier elle décrit les symboles à respecter lors de la rédaction d'un logigramme.

- Les changements apportés à la gestion des documents

Ce sont ceux exposés dans le chapitre 3.1.3.4 Nouvelle gestion des documents qualité.

2.3.2.2.2 La procédure de rédaction et gestion des TCA

La procédure de rédaction et gestion des TCA définit les règles de rédaction et de gestion des TCA . Les éléments de cette procédure n'ont pas été inclus à la procédure de rédaction et gestion des documents qualité à la demande de la hiérarchie.

Cette procédure reprend un grand nombre des directives données par le groupe Aventis Pharma pour la rédaction et la gestion des TCA. Ces documents doivent en effet être similaires, quel que soit le site, pour permettre une harmonisation des techniques au sein d'Aventis Pharma. Les éléments modifiés par rapport aux directives d'Aventis Pharma permettaient d'intégrer les documents à notre nouveau système

documentaire, ils permettaient également de les adapter aux besoins du site.

Pour la rédaction de ces documents, il a été préconisé d'utiliser dans la mesure du possible des canevas type, afin de standardiser les TCA.

Ce projet n'en étant qu'à ses débuts, il existe encore très peu de canevas type. Il a cependant été décidé de lancer ce projet de rédaction de TCA immédiatement. Il s'agit d'un « début » de standardisation.

Cette procédure définit le contenu des techniques de contrôle analytique, qui se divisent en cinq parties :

- Une page de garde comprenant un tableau de révision, un tableau de diffusion et les trois cartouches de signatures.
- Une page présentant le produit à analyser : nom, formule, conditions de stockage, toxicité.
- Une page présentant l'ordre des déterminations à réaliser sur le produit, si ces déterminations doivent être réalisées selon un ordre précis.
- Une page présentant les déterminations à réaliser et leurs spécifications.
- Les déterminations décrites de façon détaillée.

La codification des TCA est calquée sur celle des autres documents.

Elle peut être représentée de la manière suivante :

TC-BBB-00.00

- « TC » : Technique de Contrôle
- « BBB » : Service émetteur
- Les deux premiers chiffres : Numéro du document
- Les deux derniers chiffres : Numéro de version du document

On distingue cinq types de déterminations pouvant être réalisés sur le produit :

- Les déterminations déclarées.
  Ce sont celles écrites dans le dossier d'enregistrement (le DMF).
- Les déterminations complémentaires.
  Ce sont celles à réaliser obligatoirement mais non décrites dans le dossier déposé.
- Les déterminations facultatives.
  Ce sont celles qui ne sont réalisées que sur demande.
- Les déterminations spécifiques.
  Ce sont celles qui résultent d'exigences particulières d'un pays ou d'un client.
- Les déterminations en cours de procédé.

Les règles de gestion sont identiques à celles des autres documents, exposées dans la procédure de rédaction et gestion des documents qualité. Il n'existe qu'une seule différence, les documents concernant le produit fini doivent être envoyés au GQPA/CGS (Gestion de la Qualité des Principes Actifs et Contrôle Qualité stratégique) pour relecture. Ce service appartient à un autre site et gère la standardisation des TCA.

2.3.2.2.3 Procédure scindée en modes opératoires et procédure

Certains documents présentaient à la fois des aspects opérationnels et organisationnels. Ils ont donc été scindés.

La P-PUR-017 est l'un de ces documents. Elle a été scindée en onze modes opératoires et une procédure.

On trouvait dans la P-PUR-017 un logigramme qui indiquait les différentes étapes du processus de fabrication. Elle comportait également des informations d'un niveau opérationnel telles que les quantités et volumes de matières premières utilisées, les durées de contact...

Ce document a donc été scindé en 12 documents :

- Une procédure comportant un logigramme présentant les grandes étapes du processus de fabrication. Cette procédure indique ce qui doit être fait, qui doit le faire, et quand cela doit être fait.
  Elle fait référence à 11 modes opératoires qui décrivent précisément comment réaliser chaque étape, les matériels et quantités de matières à utiliser.
- 9 des modes opératoires existaient déjà. Les informations correspondantes contenues dans la procédure leur ont été incorporées.
- Deux nouveaux modes opératoires ont été créés à partir de la P-PUR-017.

2.3.2.2.4 Imprimés de fabrication

L'ensemble des imprimés de fabrication servant à l'enregistrement de chaque étape de fabrication de l'héparine sodique a été revu. La cohérence de ces imprimés avec le DMF, les instructions de travail existantes, le respect des BPF a été examinée.

Auparavant, ces imprimés étaient appelés fiches de fabrication. Ils comportaient en haut de chaque page la date et le numéro de fabrication, ainsi que l'origine de l'héparine, pré-imprimée sur le document. Il existe quatre origines géographiques d'héparine (2 chinoises : Tongda et Welding ; 1 espagnole : Probisa ; 1 française : valori 5) . Il existait donc quatre types de fiches de fabrication.

Les fiches de fabrication comportaient d'autres différences, puisqu'il existe des étapes de fabrication supplémentaires pour les héparines d'origine chinoise.

Les fiches de fabrication étaient présentées sous la forme d'un tableau à 9 colonnes. Elles comportaient les éléments suivants:

- Les phases de fabrication
- Les numéros de lot des matières premières utilisées
- La date de réalisation de chaque étape

- Le numéro des cuves utilisées
- L'heure de début de réalisation de chaque étape
- L'heure de fin de réalisation de chaque étape
- Les quantités et volumes de matières premières utilisées
- Une colonne "divers"
- Les émargements et observations des opérateurs réalisant les opérations.

Après révision, le nombre d'imprimés de fabrication fut réduit. Il n'existe plus qu'un seul type d'imprimé au lieu de quatre. En effet, l'origine de l'héparine est désormais renseignée manuscritement. De plus, les étapes de fabrication supplémentaires pour les héparines d'origine chinoises ont été regroupées sur une seule page (il s'agit d'étapes séquentielles et non d'étapes disséminées dans l'ensemble du processus) . Cette page est remplie par les opérateurs lorsque l'héparine est d'origine chinoise, sinon, ils inscrivent sur cette feuille : « non applicable » .
Ceci permet de simplifier la gestion de ces documents et en particulier leur mise à jour.

En outre, les opérateurs doivent indiquer sur la première page des nouveaux imprimés l'atelier où a lieu la fabrication.

La présentation des nouveaux imprimés de fabrication a par ailleurs été simplifiée.
Ils se présentent sous la forme d'un tableau à 6 colonnes, comportant les éléments suivants :

- Une référence au mode opératoire utilisé pour réaliser l'étape. Ainsi l'opérateur sait à tout moment où chercher les informations qui pourraient lui manquer.
- Une colonne « action ».
  Elle indique les différentes étapes de la fabrication.
- Une colonne « Consigne ».

Elle indique les consignes à respecter pour réaliser l'étape. Il peut s'agir d'une durée, d'une quantité de matières premières à ajouter, des limites de pH, de température ou de concentration à respecter.

- Une colonne « réel » .

  C'est dans cette colonne que les opérateurs enregistrent les données de fabrication. C'est à dire la durée exacte de l'étape de fabrication, le poids, le pH, la température ou la concentration réellement mesurée.
- La date à laquelle est réalisée l'étape.
- Les initiales de l'opérateur réalisant l'étape.

Des éléments ont été ajoutés dans les consignes par rapport aux anciennes fiches de fabrication, il s'agit notamment :

- De joindre les tickets de pesée à l'imprimé de fabrication
- De vérifier le statut de propreté du matériel utilisé
- De vérifier les dates d'étalonnage ou de qualification des appareils utilisés, et notamment des pH mètres et balances.

D'autres éléments ont été ajoutés. Il s'agit notamment :

- de la vérification par un deuxième opérateur des étapes critiques (exigence des BPF),
- des étapes d'échantillonnage,
- des étapes de conditionnement,
- des étapes de mise en stock,
- des étapes d'étiquetage du produit fini (exigences des BPF),
- les tests et en particulier les contrôles de concentration ou de pH ont été complétés. Pour chaque test, la valeur cible, les valeurs limites sont indiquées ainsi que l'action à mener en cas de dépassement de la limite inférieure ou supérieure.

Par contre certains éléments ne sont plus enregistrés. Il s'agit notamment de la durée de chaque étape de fabrication qui n'est dorénavant enregistrée que lorsque cela est pertinent.

Si un opérateur de fabrication veut faire une observation, il peut la rédiger à la fin de l'imprimé.
Après chaque fabrication, les imprimés de fabrication sont vérifiés par le responsable de fabrication et le responsable assurance qualité.
Les imprimés de fabrication sont complétés par un imprimé de consommation qui indique la quantité totale de chaque matière première utilisée avec son numéro de lot.

2.3.3 Bilan sur la nouvelle documentation

Tableau représentant le nombre de documents existants dans le nouveau système documentaire pour chaque service.

Tableau IV : Documents existant dans la nouvelle documentation de Valori5

	Nombre de document					
Services	Procédure	Mode opératoire	TCA	Notice d'utilisation	Liste	Imprimé
Administratif	2					
Assurance Qualité	19				7	14
Contrôle Qualité	5	19	15	30	2	38
EHS	8	5				5
Extraction	1	29				13
Magasin		9				2
Maintenance		5				31
Purification	2	32		4	3	23
TOTAL	37	99	15	34	12	126

Le nombre total de procédures a quasiment été divisé par quatre (il était initialement de 142). Il existait un grand nombre de documents appelés faussement procédure.

A partir des 152 instructions de travail initiales, il a été créé :

- 99 modes opératoires,
- 15 techniques de contrôle analytique,
- 34 notices d'utilisation.

12 listes et 126 imprimés ont été crées à partir des documents existants.
Le nombre de document de niveau organisationnel est donc de 37 et de 276 pour le niveau opérationnel.

Auparavant, le système documentaire avec 142 procédures et 152 instructions de travail ne pouvait correspondre à une pyramide. Aujourd'hui, on voit nettement que le nombre de documents opérationnels est bien supérieur au nombre de documents organisationnels. Le système correspond bien à une pyramide de documentation.

Le nombre total de documents n'a presque pas augmenté malgré « l'éclatement » de nombreux documents grâce à l'élimination des documents redondants et obsolètes.

2.3.4 Difficultés rencontrées

2.3.4.1 Choix de la structure de la documentation

Le projet de refonte du système documentaire consistait principalement à revoir les documents de sorte que les niveaux deux et trois soient bien distincts.

Au cours de mon stage, des directives du groupe Aventis indiquaient la nécessité de créer des procédures de contrôle analytique dans le but de standardiser les analyses au sein du groupe.

Le contenu de ces documents était d'un niveau opérationnel. Ces documents devaient donc être intégrés au niveau trois de la documentation.
Le nom de ces documents « procédures de contrôle analytique » pouvait prêter à confusion, puisque le terme de procédure est utilisé pour le niveau deux, donc organisationnel.
Après discussion, on choisit de remplacer le terme de procédure de contrôle analytique par le terme de technique de contrôle analytique.

La réflexion porta ensuite sur la gestion de ces techniques de contrôle analytique. L'optique du groupe était de standardiser les TCA des matières premières et des produits finis. L'ensemble des documents des divers sites français devait donc être revu par un service centralisant l'ensemble des TCA : le GQPA/CQS (Gestion Qualité Principe Actif France et Contrôle Qualité stratégique) . Ce site devait également conserver un exemplaire de toute TCA.
Aucune TCA ne pouvait donc être mise en application sans l'accord de ce service.

De plus, chaque TCA devait être rédigée en respectant un canevas type, rédigé par le GQPA.

Le projet n'en étant qu'à ses débuts, on décida de créer des TCA sur le site, en respectant les canevas type existants (c'est à dire très peu), et de ne faire relire que les TCA concernant le produit fini.

L'objectif des TCA étant de standardiser totalement les techniques des différents sites, les TCA devront être revues, lorsque tous les canevas type auront été rédigés.

Ces discussions furent à l'origine d'un retard pris dans l'élaboration du nouveau système documentaire.

2.3.4.2 Le nombre de documents et références croisées

Le nombre de documents à revoir était important (environ 300) . Le nombre de références croisées dans les documents était donc également très important.

Un tableau de correspondance entre les anciens et les nouveaux codes des documents a été crée. Ainsi lors de la révision d'un document, le code des références croisées (c'est à dire la référence à un autre document), pouvaient directement être remplacé par le nouveau code.

2.3.4.3 L'évolution des documents au cours de la réalisation du projet

Au fur et à mesure de la réalisation du projet, des documents qui avaient été revus, pouvaient de nouveau évoluer. Ainsi des documents ont pu subir plusieurs évolutions au cours du projet de refonte du système documentaire.

2.4 Formation qualité du personnel

Une formation au nouveau système documentaire et aux règles BPF inhérentes à la documentation fut réalisée auprès de l'ensemble du personnel du site. (annexe 4)

2.4.1 Choix de la méthode pédagogique

La méthode de l'exposé a été choisi pour les raisons suivantes :

- le nombre important de personne à former (plus d'une quarantaine de personne),
- le message à faire passer : un savoir,
- le temps imparti : 1 heure devant comprendre également l'évaluation.

Des transparents ont servi de support visuel.

2.4.2 Contenu de la formation

La formation se composait de quatre parties :

1. Rappel sur la structure de la documentation existante
2. Structure de la nouvelle documentation avec quelques définitions pour expliquer les différences de chaque type de documents
3. Les éléments qui changent
4. L'avenir de la documentation et ses enjeux

La première partie permettait de montrer qu'il existait 3 types de documents dans le précédent système documentaire et de présenter les confusions entre les procédures et instructions de travail.

La deuxième partie présentait les 4 niveaux de documents du nouveau système documentaire.
Elle a donc permis d'insister sur le fait qu'il y avait deux niveaux qui ne devaient pas être confondus : le niveau organisationnel et le niveau opérationnel.
Elle a également permis de définir exactement ce que devait contenir chaque type de document. Un exemple de chaque fut présenté. Ceci a permis d'insister sur l'aspect opérationnel des modes opératoires, techniques de contrôles analytiques, notices d'utilisation...
Chaque document fut donc montré en insistant sur ses spécificités et différences par rapport aux autres documents. Il fut également montré les différences qui existaient par rapport à l'ancien système documentaire (codification, mise en page...) .

La troisième partie permettait de faire un bilan rapide de ce qui a changé.

La quatrième partie présentait l'importance de la documentation dans la démarche qualité, elle soulignait l'importance de la participation de chaque individu dans son évolution.

2.4.3 Evaluation de la formation

Au terme de la formation, deux questionnaires ont été distribués :

- L'un porte sur le contenu de la formation. Il permet d'évaluer si la formation a bien été intégrée par le personnel formé (annexe 5) .
- L'autre porte sur la qualité de la formation. Il permet d'évaluer le degré de satisfaction du personnel formé (annexe 6) .

2.4.3.1 Bilan du questionnaire Evaluation de la formation

Pour que la formation soit considérée comme réussie, le pourcentage de bonnes réponses par question doit être au minimum de 60%.

Le bilan du questionnaire permet d'évaluer les points sur lesquels il faudra de nouveau insister, et si la formation de certains services doit être plus soutenue.

2.4.3.1.1 Bilan de la formation pour chaque question

Le graphique de la page suivante indique le pourcentage de bonnes réponses pour chaque question posée.

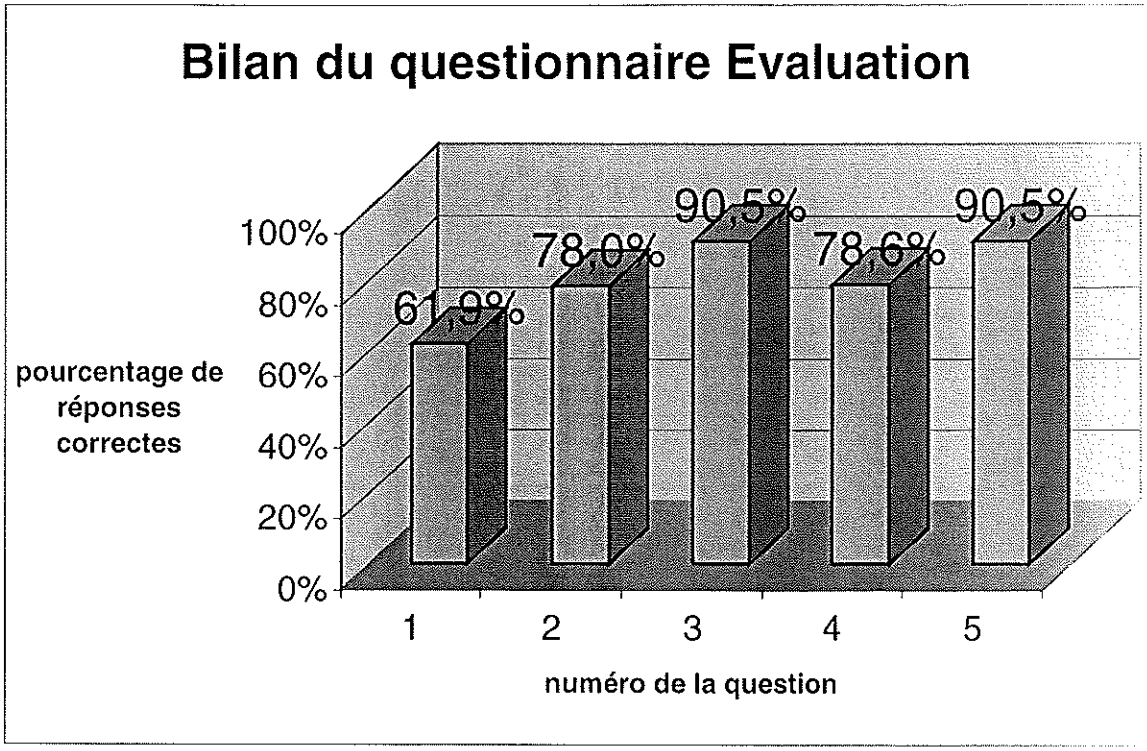


Schéma 9 : Représentation graphique des pourcentages de bonnes réponses au questionnaire d'évaluation de la formation

La première question demandant quel document décrit l'organisation d'un service (Mode opératoire, manuel qualité ou procédure) a obtenu un pourcentage de réussite nettement inférieur aux autres. Cela signifie que des confusions entre le mode opératoire et la procédure subsistent encore. Une nouvelle mise au point devra donc avoir lieu.

Les autres questions ont obtenu un pourcentage de bonnes réponses très satisfaisant.

Toutes les questions ont obtenu un pourcentage de réussite supérieur à 60%. Le bilan de la formation est donc positif.

2.4.3.1.2 Bilan de la formation pour chaque service

Le tableau suivant indique le nombre de mauvaises réponses à chaque question en fonction des services.

Tableau V : Récapitulatif des mauvaises réponses pour chaque service

Service	Effectif /service	question 1	question 2	question 3	question 4	question 5
ADM	5	3	2	0	1	0
AQ	1	0	0	0	1	0
CQ	8	3	0	0	0	0
PUR	8	2	1	2	2	2
EXT	13	7	5	2	5	2
MAI	3	1	1	0	0	0
MAG	2	0	0	0	0	0
EHS	1	0	0	0	0	0
DIR	1	0	0	0	0	0
TOTAL	42	16	9	4	9	4

On constate une nette différence en fonction des services.

En particulier, on observe que les services extraction et purification représentant la moitié de l'effectif total, donnent pour chaque question plus de 50% des mauvaises réponses.

En effet, leurs mauvaises réponses représentent 56.25% du total de mauvaise réponse pour la première question, 66.66% pour la deuxième, 100% pour la troisième et la cinquième, 77.77% pour la quatrième.

Or ces services, sont ceux qui sont censés le plus utiliser les documents qualité.

Ce sont également les services où la documentation est le plus susceptible d'être auditée.

Ce constat est donc très important et montre qu'il est nécessaire de maintenir et sans doute même d'accentuer la formation de ce personnel.

On peut d'ailleurs constater que le service extraction fournit 50 à 83% des mauvaises réponses données par ces deux services.

Les efforts de formation devront donc être encore plus soutenus pour ce service.

2.4.4 Bilan du questionnaire qualité de la formation

Le questionnaire a été diffusé dans le but de pouvoir évaluer la qualité de la formation.

Ceci permet de savoir quels points de la formation ont été mal perçus, dans le souci d'une amélioration continue.

Ce questionnaire était un questionnaire anonyme de sorte que chacun puisse s'exprimer en toute liberté.

Le questionnaire était composé de cinq questions.

- La première question portait sur le niveau de détail des transparents
- La deuxième question sur la clarté des transparents
- La troisième question sur la clarté de l'expression orale
- La quatrième sur l'adéquation du questionnaire d'évaluation et de la formation
- La cinquième sur la clarté du questionnaire d'évaluation

Ces questions permettaient donc d'évaluer au final, la qualité des transparents, de l'expression orale et du questionnaire d'évaluation.

Le tableau ci-dessous présente un bilan des réponses à ce questionnaire.

Tableau VI : Bilan du questionnaire qualité de la formation

	Evaluations			
Questions	**Trop détaillée**	**Suffisamment détaillée**	**Insuffisamment détaillée**	
Question 1	2	39	1	

	Très bien	**Bien**	**Assez bien**	**Insuffisant**
Question 2	18	23	1	0
Question 3	24	16	2	0
Question 4	21	20	1	0
Question 5	20	20	1	1

D'après ce tableau, le bilan de la formation est positif.

Ceci dit, les questions posées dans ce questionnaire étaient toutes des questions fermées. Dans l'avenir, laisser la possibilité aux personnes interrogées d'exprimer leur appréciation en toutes lettres, permettrait de compléter les informations fournies par les questions fermées.

De plus, pour susciter un plus grand intérêt du personnel formé, les exemples présentés auraient pu être adapter à chaque service. Pour des raisons pratiques, cela n'a pu être réalisé : un service entier ne pouvait assister à la même heure à la formation sans empêcher le bon fonctionnement du service (en particulier dans les services de production) . Une session de formation regroupait donc le personnel de différents services.

2.4.5 Conclusion

Le bilan de la formation est très positif. L'objectif interne étant d'atteindre 60% de bonne réponse.

Il est à noter cependant que l'on pourra accroître les efforts de formation sur la distinction d'un mode opératoire et d'une procédure.

Cette distinction est d'autant plus importante à réaliser que mon projet consiste à revoir la structure documentaire afin de respecter au sein des documents un niveau opérationnel et un niveau organisationnel.

Il faudra également porter une attention particulière à la formation des services extraction et purification, puisque ces deux services regroupent le plus grand nombre de mauvaises réponses. Or de ces services dépend en grande majorité la qualité du produit.

La formation réalisée a permis de faire une mise au point avec le personnel sur la documentation et sa gestion. Elle nécessitera d'être complétée par une nouvelle formation spécifique à chaque service afin de leur présenter les nouveaux documents les concernant.

CONCLUSION

Un système de management de la qualité efficace nécessite un système documentaire adéquat. Ainsi la documentation doit être clairement structurée, gérée sous la responsabilité du service assurance qualité et surtout elle doit être évolutive.

Tout en répondant aux exigences des référentiels, elle reflète l'engagement de l'entreprise pour la qualité, aussi elle doit être compréhensible et applicable par tous. Pour cela, chaque membre du personnel doit adhérer et s'impliquer au système de management de la qualité.
Il est donc crucial d'encourager le personnel à participer à l'évolution du management de la qualité afin qu'il s'approprie les changements. Il doit aussi être informer et former aux évolutions afin que l'entreprise obtienne son adhésion et son implication.

Sur le site d'Aventis Pharma Valori 5, une importante évolution a été réalisée. Une partie du nouveau système documentaire a d'ores et déjà été mise en application ; le reste de la documentation sera diffusé dans les semaines à venir.
Ce nouveau changement implique une modification des pratiques ; aussi la formation et l'implication du personnel sont indispensables. La formation qualité initiale, présentant le nouveau système documentaire, devra être complétée par des formations plus spécifiques à chaque service, pour présenter les révisions des documents les plus importantes.

Comme dans tout système de management de la qualité, ce système documentaire, pour être vivant, devra encore évoluer dans le but d'améliorer continuellement la qualité .

ANNEXES

ANNEXE 1

Projet de formation de : M. DUPONT

Objectif global de la formation :
Savoir conduire des réunions de manière efficace

Public concerné : cadres chargés d'animer des réunions
premier jour

Objectifs pédagogiques partiels	**Contenu (points clés)**	**Formateur (action)**	**Stagiaires (action)**	**Méthode pédagogique**	**Outils pédagogiques**	**Durée approximative**
–Clarifier les objectifs de la formation	Stratégie de l'entreprise	Explique, questionne	Écoutent, posent des questions	Exposé	Tableau papiee	10 min
–Différencier les différents types de réunion	Information, résolution de problème, concertation	Questionne les stagiaires sur leurs pratiques	Répondent en donnant des exemples concrets	Interrogative	Tableau papier	20 min
–Se préparer à une réunion	Cible-objectif	Explique l'exercice : noter les étapes de la réflexion lors de préparation d'une réunion	Réfléchissent en petits groupes, proposent différentes étapes	Découverte	1 tableau papier par groupe	20 min
		Font la synthèse et établissent une check-list				
PAUSE						
–Animer une réunion d'information		Explique l'exercice : préparer une réunion · d'information d'environ 10 min	Préparent en petits groupes sur des thèmes différents et de leur choix Animent les réunions	Découverte	1 tableau papier par groupe Caméra vidéo Transparents	60 min
		Écoute et observe, filme Commente les animations les unes après les autres	Commentent les animations les unes après les autres	Découverte (jeu de rôle)	Crayons	30 min par animation
	Mots clés de la synthèse	Fait une synthèse	Écoutent, notent	Exposé de synthèse		20 min

ANNEXE 2

7 points : « Pas du tout d'accord (1), « Pas d'accord »(2), « Plutôt pas d'accord »(3), « neutre »(4), « Plutôt d'accord »(5), « D'accord »(6), « Tout à fait d'accord »(7).

1. Je suis prêt à faire de très gros efforts, au-delà de ce qui est normalement attendu pour aider l'entreprise à réussir.
2. Je parle de cette entreprise à mes amis comme d'une très bonne entreprise pour laquelle travailler.
3. Je me sens très peu de loyauté à l'égard de cette entreprise(–).
4. J'accepterais tout autre travail (de cadre) pour pouvoir continuer à travailler dans cette entreprise.
5. Je trouve que mes valeurs personnelles sont très similaires à celles de l'entreprise.
6. Je suis fier de dire aux autres que j'appartiens à cette entreprise.
7. Je pourrais tout aussi bien travailler pour une autre entreprise dans la mesure où mon travail resterait le même (–).
8. Cette entreprise me permet de donner le meilleur de moi-même pour accomplir mon travail.
9. Dans l'état actuel des choses, il en faudrait vraiment très peu pour me faire changer d'entreprise (–).
10. Je suis très heureux d'avoir choisi, à l'époque de mon recrutement, de travailler pour cette entreprise plutôt que pour une autre.
11. Il n'y a pas grand chose à gagner à rester indéfiniment dans cette entreprise.
12. Souvent, je trouve qu'il est difficile d'être d'accord avec les politiques de cette entreprise, sur des sujets importants qui concernent les salariés (–).
13. Je me sens vraiment concerné par le futur de cette entreprise.

14. Pour moi, cette entreprise est la meilleure de celles où je pourrais travailler.
15. J'ai fait une très grave erreur en décidant de travailler dans cette entreprise (–).

Le score d'implication pour le répondant s'obtient en faisant la somme des notes attribuées aux 15 items. Pour les items marqués du signe (–) le résultat pris en compte est le complément par rapport à 8.

Pour plus de détails sur les aspects méthodologiques liés à cette échelle, on se reportera à l'annexe méthodologique de l'ouvrage de Mowday, Porter et Steers.

ANNEXE 3

Extraction

Document	Nouveau code	Ancien code
Procédure Obtention d'héparine brute à partir de mucus de porc	PR-EXT-01.01	P-EXT-008
Mode opératoire Réception du mucus	MO-EXT-01.01	P-EXT-004 et I-EXT-004
Mode opératoire Agitation et chauffe du mucus	MO-EXT-02.01	I-EXT-005
Mode opératoire Protéolyse	MO-EXT-03.01	I-EXT-006
Mode opératoire Filtration (1er tamisage)	MO-EXT-04.01	I-EXT-007
Mode opératoire Fixation de l'héparine sur résine	MO-EXT-05.01	I-EXT-008
Mode opératoire Filtration (2eme tamisage)	MO-EXT-06.01	I-EXT-009 et I-EXT-010
Mode opératoire Lavage Molaire	MO-EXT-07.01	I-EXT-014
Mode opératoire Elution à 20%	MO-EXT-08.01	I-EXT-013
Mode opératoire Ultrafiltration	MO-EXT-09.01	I-EXT-001
Mode opératoire Transfert des effluents	MO-EXT-10.01	I-EXT-011
Mode opératoire Refroidissement du rétentat	MO-EXT-11.01	I-EXT-026
Mode opératoire Précipitation	MO-EXT-12.01	I-EXT-017
Mode opératoire Essorage sur büchner	MO-EXT-13.01	I-EXT-015
Mode opératoire Séchage de l'héparine brute	MO-EXT-14.01	I-EXT-019 et I-EXT-20
Mode opératoire Pesée de l'héparine	MO-EXT-15.01	I-EXT-022
Mode opératoire Constitution d'un lot pour précipitation sélective	MO-EXT-16.01	I-EXT-021
Mode opératoire Echantillonnage du mucus	MO-EXT-17.01	P-EXT-004 et I-EXT-004
Mode opératoire Pesée de l'extrait sec	MO-EXT-18.01	I-EXT-031

B.U. SANTÉ NANTES

ANNEXE 4

Restructuration de la documentation

Formation Qualité 2002

Sommaire

- Documentation existante
- Nouvelle documentation
  - ✓Définitions
  - ✓Ce qui change...
  - ✓Nouvelle codification
  - ✓Rédaction et gestion
- Avenir de la documentation et enjeux

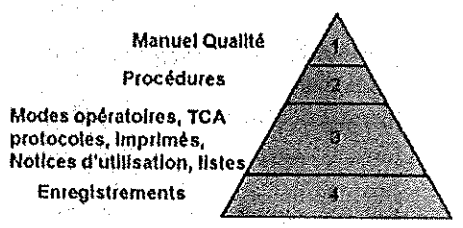
Formation Qualité 2002

Documentation existante

- Des procédures
- Des instructions de travail
- Des fiches de fabrication et enregistrements

Formation Qualité 2002

Nouvelle documentation



Formation Qualité 2002

Définitions (1/4)

- **Manuel Qualité**

  Décrit les dispositions générales prises pour obtenir la qualité des produits (politique qualité, responsabilités, moyens, organisation de l'entreprise).

- **Procédure (PR)**

  Règle écrite décrivant les modalités de fonctionnement ou d'organisation d'un secteur donné.

Formation Qualité 2002

Définitions (2/4)

- **Mode opératoire (MO)**

  Décrit de façon détaillée une succession d'actions pour arriver à un but déterminé.

- **Technique de Contrôle Analytique (TCA)**

  Indique les renseignements nécessaires à l'analyse d'une matière première, produit intermédiaire, produit fini, contrôle en cours de procédé.

Formation Qualité 2002

Définitions (3/4)

- **Protocole de validation (PV)**

  Décrit les étapes nécessaires à la qualification et validation.

- **Notice d'utilisation (NU)**

  Décrit précisément comment doit être utilisé un appareil, les consignes de sécurité et la maintenance de l'appareil.

Formation Qualité 2002

Objectif des TCA et conséquences

- **Objectif**: Standardisation

- **Conséquences:**
  - Présentation
  - Rédaction (canevas)
  - Codification

Formation Qualité 2002

Définitions (4/4)

- **Liste (LI)**

  Indique de manière exhaustive les documents et/ou les données à utiliser.

- **Imprimé (IM)**

  Permet d'indiquer ou d'enregistrer des données.

- **Enregistrement**

  Permet d'assurer la traçabilité, c'est à dire renseigne sur ce qui s'est passé à un moment T.

Formation Qualité 2002

Ce qui change ...

- **Nouveaux documents:** TCA, notices d'utilisation, imprimés, listes
- **Nouvelle codification des documents**
- **Nouvelle présentation des documents**
- **Contenu**
- **Gestion des documents**

Formation Qualité 2002

Nouvelle codification

Codification du type: AA-BBB-00.00

AA: type de document (PR:procédure, MO:mode opératoire..)
BBB: service émetteur
Les deux premiers chiffres: numéro du document
Les deux derniers chiffres: numéro de version du document
Exemple: MO-PUR-04.02 ⇒ 2eme version du 4eme mode opératoire, émit par le service purification.

Formation Qualité 2002

Rédaction et Gestion

- **Rédacteur:** c'est vous!
- **Vérificateur:** c'est toujours vous!!
- **Approbateur:** c'est l'AQ
- **Conservation de tous les originaux:** c'est l'AQ
- **Classement des documents en vigueur :** Ce sont les responsables de chaque service
- **Destruction des documents obsolètes :** Ce sont les responsables de chaque service

Formation Qualité 2002

Avenir de la documentation et enjeux

- Vous êtes les principaux acteurs
- Vous devez faire vivre cette documentation
- Cette documentation doit être le reflet de votre travail
- C'est la documentation qui est auditée, elle doit donc toujours être à jour.

Formation Qualité 2002

ANNEXE 5

QUESTIONNAIRE **Nom :** **Prénom :** **Service :**

1/ Quel est le document décrivant l'organisation du service ? (1 réponse)

- Le mode opératoire
- Le manuel qualité
- La procédure –

2/ Le mode opératoire est un document : (2 réponses)

- Décrivant de façon détaillée comment le travail doit être fait –
- Ecrit par l'Assurance Qualité
- Ecrit par une personne faisant le travail –

3/ Avant sa diffusion un document doit impérativement: (1 réponse)

- être approuvé par l'Assurance Qualité –
- être vérifié par l'Assurance Qualité

4/ Un document obsolète détenu par un/des service(s) doit être : (1 réponse)

- Conservé par l'Assurance Qualité
- Détruit par le service –
- Donné à l'Assurance Qualité

5/ Qui doit faire vivre la documentation ? (1 réponse)

- Vous –
- Le directeur
- L'Assurance Qualité uniquement

ANNEXE 6

Questionnaire portant sur la qualité de la formation

1/ Présentation sur transparent

- Trop détaillée
- Suffisamment détaillée
- Insuffisamment détaillée

2/ Clarté de la présentation sur transparent

- Très claire
- Claire
- Assez claire
- Insuffisamment claire

3/ Expression orale

- Très claire
- Claire
- Assez claire
- Insuffisamment claire

4/ Adéquation de la présentation et du questionnaire d'évaluation

- Très bien
- Bien
- Assez bien
- Insuffisante

5/ Clarté des questions du questionnaire d'évaluation

- Très bien
- Bien
- Assez bien
- Insuffisante

BIBLIOGRAPHIE

(1) AFNOR, Association Française de Normalisation
Normes NF EN ISO 9000 version 2000
Edition AFNOR

(2) Aventis Pharma
Global Quality standard, 2000

(3) Anne BRUCE et James S. PEPITONE
Motiver ses collaborateurs
Edition Maxima, 90-96

(4) CENTRES TECHNIQUES INDUSTRIELS
PME-PMI : la démarche qualité
Edition AFNOR, 1992

(5) CONFERENCE INTERNATIONALE D'HARMONISATION (ICH)
Guide de bonne pratique manufacturière pour des ingrédients pharmaceutiques actifs, Edition 2000

(6) W. Edwards DEMING
Hors de la crise
Edition Economica, 3e édition, 234-240

(7) Philippe DESGRAUPES
Evaluer la formation
Edition Nathan, 1994, 7, 33-125

(8) Max FEINBERG (coordonnateur)
L'Assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques
Editions TEC & DOC, 2e édition, 2001, 31

(9) Isolde FEUILLETTE-CUNNINGHAM
Le nouveau formateur : Comment préparer, animer et évaluer une action de formation
Edition DUNOD, 3ème edition, 4-6, 102-105,19-63, 156-157, 166-169

(10) Jean-Marie GOGUE
Management de la qualité
Edition Economica, 2e édition, 2001, 7-13, 38-40

(11) J. IGALENS et C. LOIGNON
Prévenir les conflits et accompagner les changements
Edition Maxima, 1997, 68-82

(12) Kaoru ISHIKAWA
Le TQC ou la qualité à la japonaise
Edition AFNOR, 1981, 59

(13) Roch LAFLAMME
La formation en entreprise
Edition : les presses de l'Université de Laval, 2e édition, 2002, 51

(14) Claude LEVY-LEBOYER
La motivation dans l'entreprise : modèles et stratégies
Edition d'organisation, 2e édition, 2000, 38-65

(15) Marie LEWDEN
La qualité dans l'industrie pharmaceutique et la certification ISO 9000
Thèse Pharmacien, Angoulême, 1995, 25-26, 44

(16) Bertrand LYONNET
Mise sous assurance qualité d'un atelier de production d'un produit chimique à usage pharmaceutique selon les références ISO 9002, BPF, GMP for active ingrédient manufacturers et cGMP
Thèse Pharmacien, Lyon I, 1996, 10, 13-16

(17) Henri MITONNEAU
ISO 9000 version 2000
Edition Dunod, 2001, 95-99

(18) SAINT LAURENT
La gestion des ressources humaines. Tendances, enjeux et pratiques actuelles.
Edition du renouveau pédagogique, 3ème édition, 2002

B.U. SANTE
NANTES

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

Année de la soutenance
2003

Nom-Prénoms : BORDEAU-VIGUIER Nadia, Roselyne
Titre de la Thèse : Management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, application à la refonte du système documentaire d'Aventis Pharma Valori5

Résumé de la thèse :

Le management de la qualité est indispensable dans l'industrie pharmaceutique qui doit satisfaire, outre les exigences des clients, les exigences réglementaires.
Le management de la qualité implique à la fois la maîtrise des processus et l'amélioration continue, mais aussi la maîtrise de la documentation et le management du personnel.
Sur le site d'Aventis Pharma Valori 5, l'ensemble de la documentation fut restructuré et revu dans le but d'en améliorer la gestion et la maîtrise, et en respectant les référentiels en vigueur. Le personnel fut impliqué et former à la nouvelle documentation.

MOTS CLES :

Management de la qualité – Industrie pharmaceutique – Documentation – Formation Personnel

---

JURY

PRESIDENT : M. Pineau Alain, Professeur de Toxicologie, Faculté de pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : M. Truchaud Alain, Professeur de Technologie Biomédicale, Faculté de pharmacie de Nantes
Mme Gauthier Hélène, Maître de conférence en galénique, Faculté de pharmacie de Nantes
M. Perennou Jean-Charles, Ingénieur Chimie et Génie chimique, Aventis Pharma Valori 5

Adresse de l'auteur : 16 rue de l'héronnière, 44000 Nantes