Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2016 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 25 octobre 2016 à POITIERS
par Mademoiselle DEVAUD ARNAUDEAU Alexa
née le 26/11/1991

Assurance Qualité dans un centre de distribution pharmaceutique :
Concept et mise en application d'une démarche de gestion du risque

Composition du jury :

Président : Madame le Professeur IMBERT Christine.

Directeur de thèse : Madame le Docteur KIESLER Nathalie.

Co directeur de thèse : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard.

Membre : Monsieur le Docteur BARRO Dramane.

LISTE DES ENSEIGNANTS

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2015-2016

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur **IMBERT Christine**, présidente de jury,
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur **Nathalie KIESLER**, directeur de thèse,
Je vous remercie de m'avoir accompagnée lors de la rédaction de cette thèse et pour vos remarques pertinentes.

A Monsieur le Professeur **FAUCONNEAU Bernard**, co-directeur de thèse,
Grâce à vous j'ai découvert le domaine de la qualité lors d'un de vos cours à la faculté de pharmacie.

A Monsieur le Docteur **BARRO Dramane**, membre du jury,
Merci d'avoir pris le temps de partager avec moi tes connaissances et ton expérience dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

A Monsieur le Docteur **REIGADAS Denis**,
Merci d'avoir accepté de participer à cette analyse de risques.

A **Sébastien LAUDE**,
Merci pour ton aide et soutien dans ma réflexion.

A mes parents, **Catherine et Patrick**, merci d'avoir su me motiver pendant ces longues années ! Merci à ma famille.

A ma sœur **Coraline** et mon beau frère, **Nicolas**, merci d'avoir toujours eu confiance en moi.

A **Carlos**, merci mon amour pour ton soutien sans faille.

Merci à mes amis d'enfance, **Marine**, de lycée, **Eudes**, rencontrés au cours de mes vadrouilles, **Marion**, pendant le master, **Elsa et Chloé**, pendant mon apprentissage …

LISTE DES ABREVIATIONS

AIP : **A**utorisation d'**I**mportation de **P**sychotropes.

AMM : **A**utorisation de **M**ise sur le **M**arché.

ANSM : **A**gence **N**ationale de **S**écurité du **M**édicament et des produits de santé.

AQ : **A**ssurance **Q**ualité.

BPD : **B**onnes **P**ratiques de **D**istribution.

CAPA : **A**ction **C**orrective/**A**ction **P**réventive.

JO : **J**ournal **O**fficiel.

OSR : **O**rders **S**torage and **R**etrieval.

RPN : **R**isk **P**riority **N**umber.

SMR : **S**ervice **M**édical **R**endu

TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants **2**

Remerciements **3**

Liste des abréviations **4**

Table des matières **5**

Illustrations **8**

Introduction **9**

Partie 1 :

Assurance qualité dans un centre de distribution pharmaceutique **10**

I. Généralités sur l'industrie pharmaceutique **10**

1) La recherche et le développement 10

a) La recherche exploratoire 10

b) Le développement pharmaceutique 10

- Les essais pré cliniques 11
- La recherche clinique 11

2) Les procédures administratives 11

3) La commercialisation 12

II. Centre de distribution pharmaceutique **13**

1) Exigences réglementaires 13

a) Le code de santé publique 13

- Article L5121-5 13
- Article L5124-18 14
- Article R-5124 15

b) Les directives européennes 16

- La directive 2001/83/CE 16
- La directive 2011/62/CE 16

c) Les lignes directrices européennes et les BPD 17

- La qualité 17
- Le personnel 18
- Les sous-traitants 18
- Le transport 18

- Le contrôle des températures 19
- Les réclamations 19
- Les retours 19
- Qualification et validation 20

2) Activités d'un centre de distribution pharmaceutique 20

a) Réception des produits 21

b) Stockage des produits 24

c) Préparation des commandes 25

d) Expédition des commandes 27

III. Missions de l'AQ 28

1) Gestion de la documentation de référence 29

2) Mise en place de modules de formation Qualité 29

3) La gestion des lots à réception 30

a) Cas des médicaments fabriqués par un sous-traitant Européen 30

b) Cas des médicaments importés de pays hors Europe 31

c) Cas des psychotropes 31

4) Le suivi des conditions de stockage des produits 32

5) Le suivi des réclamations 32

6) La gestion des retours 34

7) La gestion des rappels de lots 35

8) La gestion de la quarantaine 35

9) Les auto-inspections 36

10) Les audits 37

11) Le suivi d'indicateurs Qualité 38

Partie 2 :

Concept et mise en application d'une démarche de gestion du risque 39

I. Gestion du risque 39

1) Définitions 39

2) Contexte réglementaire 39

3) Méthodes d'évaluation 41

a) Méthodes de facilitation 42

- Le diagramme en flux 42
- Les 6 M – Diagramme d'Ishikawa 42

b) Outils généraux 43

- Le questionnaire 43
- Le QQOQCCP 44

- Les 5 pourquoi 44
- L'arbre des causes 45
- Le diagramme de Pareto 47
- L'AMDEC 47

4) Résumé des outils d'analyse de risque 51

II. Analyse de risques de l'entrée en stock des produits dans l'OSR 52

1) Objectif 54
2) Réalisation de l'analyse de risques 54
   - Réalisation de l'AMDEC 55
   - Définition des actions préventives 59
     - « Méthodes » 59
     - « Matières » 61
3) Bilan et résultats 66

Conclusion 67

Références bibliographiques 68

Annexe 1 : AMDEC 70

Annexe 2 : Diagramme de Pareto 71

Résumé et mots clés 72

Serment 73

ILLUSTRATIONS

Figure 1 – Cycle de vie du médicament 12
Figure 2 – Article L5124-18 modifié par LOI N°2011-2012 du 29 décembre 2011-art 5..... 14
Figure 3 – Chaine de distribution du médicament..... 21
Figure 4 – Identification des cartons à réception 23
Figure 5 – Organisation du stockage des produits..... 24
Figure 6 – Préparation des commandes 26
Figure 7 – Flux des produits dans un centre de distribution pharmaceutique 28
Figure 8 – Processus de la gestion du risque 41
Figure 9 – Représentations graphique des éléments du diagramme en flux 42
Figure 10 – Diagramme d'Ishikawa..... 43
Figure 11 – Diagramme des 5 pourquoi..... 45
Figure 12 – Arbre des causes 46
Figure 13 – Diagramme de Pareto 47
Figure 14 – Processus de l'AMDEC..... 48
Figure 15 – Exemple de grille de cotation..... 49
Figure 16 – Exemple de seuils de RPN 50
Figure 17 – Maitrise des procédés..... 50
Figure 18 – Résumé des outils d'analyse de risque 51
Figure 19 – Processus de préparation de commande détail..... 53
Figure 20 – Flux entrée de marchandises dans l'OSR 54
Figure 21 – Grille de cotation de l'AMDEC..... 56
Figure 22 – Seuils de RPN..... 56
Figure 23 – Diagramme de Pareto 57
Figure 24 – Diagramme d'Ishikawa..... 58
Figure 25 –Etiquetage en automatique des cartons au poste trieur 62
Figure 26 – 5 pourquoi..... 63
Figure 27 – Anomalie d'étiquetage en automatique des cartons au poste trieur..... 64
Figure 28 – Synthèse des actions mises en place sur l'analyse de risques 66

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique se situe à un haut niveau de qualité dans le développement, la fabrication et la distribution des médicaments afin de satisfaire les 3 obligations incontournables de l'autorisation de mise sur le marché : **Efficacité – Qualité – Innocuité**.

La qualité est un secteur en constante évolution, dont le but est de s'améliorer perpétuellement au travers du développement et de l'optimisation d'outils performants. Au niveau des sites de distribution pharmaceutique, ces outils servent à améliorer la qualité du service lié au produit tout en limitant les stocks et les déperditions. Des textes règlementaires tels que les Bonnes Pratiques de Distribution introduisent la notion de gestion du risque ou développe des outils d'analyse de risques comme l'International conference on harmonisation Q9 « Quality Risk Management ».

L'objet de cette thèse est de présenter la réalisation d'une analyse de risques sur un des procédés critiques des sites de distribution pharmaceutique ainsi que la mise en place d'un plan d'actions préventives.

PARTIE 1 : ASSURANCE QUALITE DANS UN CENTRE DE DISTRIBUTION PHARMACEUTIQUE

I. Généralités sur l'industrie pharmaceutique

Le développement d'un médicament est un processus long et coûteux. D'une durée moyenne de 12 ans, il ne permettra la commercialisation que d'un seul médicament pour 10.000 molécules criblées au départ. Différentes étapes se succèdent.

1) La recherche et le développement

Au cours des étapes de recherche et développement, on cherche à identifier une molécule ayant un effet thérapeutique avec une balance bénéfice/risque positive. Pour cela, différents tests sont réalisés. (1)

a) La recherche exploratoire

La recherche exploratoire est la première étape. Elle consiste à comprendre les mécanismes de la maladie et à identifier la cible pour le traitement. Il s'agit ensuite de tester des molécules par criblage pour déterminer celles susceptibles d'avoir un effet. Elles sont appelées « candidats médicaments ».

b) Le développement pharmaceutique

Les « candidats médicaments » vont être testés afin de s'assurer de leur efficacité et de leur sécurité. Deux types d'essais vont se succéder :

- les essais pré cliniques,
- les essais cliniques.

o Les essais pré cliniques

Les essais pré cliniques sont des tests réalisés in vitro sur des cellules/cultures et in vivo sur l'animal. Ils vont permettre d'évaluer 3 paramètres :

- la pharmacologie,
- la toxicologie,
- la pharmacocinétique et le métabolisme (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination).

Selon les résultats obtenus au cours de ces tests, le « candidat médicament » sera testé ou non sur l'homme.

o La recherche clinique

Elle consiste à tester le « candidat médicament » sur l'homme. Trois étapes se distinguent :

- la 1ère étape a pour but d'évaluer la tolérance au produit sur des volontaires sains,
- la 2ème étape consiste à évaluer l'efficacité du produit sur un petit nombre de patients atteints par la maladie. Au cours de cette phase, on administre différentes doses afin de trouver celle qui aura le moins d'effets secondaires et sera la plus efficace,
- la 3ème étape permet de comparer le produit à un placebo ou au produit de référence sur un grand nombre de patients atteints par la maladie. On évalue à ce niveau l'efficacité et la sécurité du produit pris dans les conditions les plus proches des conditions habituelles d'utilisation.

2) Les procédures administratives

Lorsque tous les tests ont été réalisés et ont obtenu de bons résultats, une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est faite. Le dossier regroupe toutes les données (chimiques, d'analyse, de production, de conditionnement) obtenues au cours des essais. Une fois l'AMM obtenue, la commission de la transparence de la haute autorité de santé détermine le Service Médical Rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu.

Le comité économique des produits de santé fixe le prix du médicament et l'union nationale des caisses d'assurance maladie détermine son taux de remboursement en fonction du SMR. La décision finale est publiée au journal officiel (JO). (2)

3) La commercialisation

Lorsqu'un médicament dispose d'une AMM, il est alors possible de le commercialiser. (3)
Les étapes du cycle de vie du médicament sont résumées dans le schéma suivant :

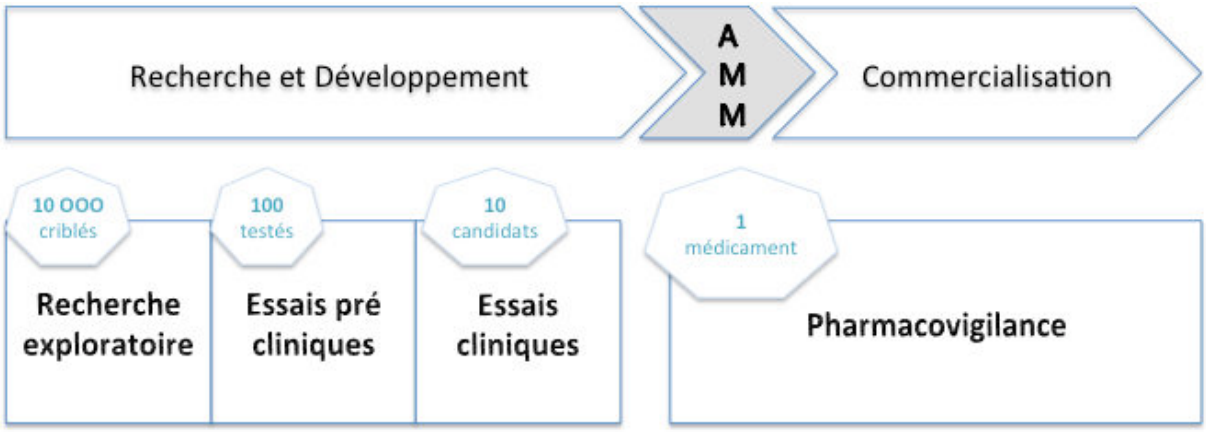

Figure 1 – Cycle de vie du médicament

Le médicament peut être fabriqué par le site détenteur de l'AMM ou par des sous-traitants. Il sera acheminé jusqu'au patient en passant par différents intermédiaires. La distribution des médicaments relève du monopole pharmaceutique et ne peut être effectuée que par des établissements pharmaceutiques. On distingue différentes entités :

- **Les grossistes répartiteurs**, qui achètent et stockent les médicaments qui leurs sont livrés par le laboratoire pharmaceutique ou un dépositaire. Ils sont propriétaires de leurs stocks.
- **Les dépositaires**, qui sont des prestataires de service chargés de stocker et de distribuer des médicaments. A la différence des grossistes répartiteurs, ils ne sont pas propriétaires de leurs stocks et agissent pour le compte de laboratoires pharmaceutiques.

- **Les distributeurs**, qui peuvent livrer les médicaments directement, les stocker chez un dépositaire ou bien les vendre à un grossiste répartiteur. (4)

II. Centre de distribution pharmaceutique

1) Exigences réglementaires

Tout centre de distribution pharmaceutique est soumis à des exigences réglementaires qu'il se doit de respecter et qui sont opposables. Nous allons les voir en détail.

a) Le code de santé publique

Le code de santé publique est un document unique qui regroupe toutes les normes législatives et réglementaires jusqu'alors en vigueur et se substitue à tous les textes antérieurs. (5)

Il se divise en deux parties :

- une partie législative qui a été établie par l'ordonnance N°20000-548 du 15 juin 2000, publiée au JO le 22 juin 2000 et ratifiée par l'article 92 de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé,
- une partie réglementaire qui s'est établit progressivement et qui traite notamment des dispositions réglementaires des établissements et services de santé.

Nous allons voir plus en détail quelques articles :

○ Article L5121-5

On retrouve dans cet article les dispositions générales concernant les médicaments à usage humain. Il y est spécifié que « La préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). […]Ces

bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer, à l'occasion de chacune des opérations susmentionnées, la traçabilité des médicaments ». (6)

De cet article ressortent 2 notions essentielles qui sont le respect des bonnes pratiques et la traçabilité des médicaments.

- Article L5124-18

Au sein du code de santé publique, les articles L5124-1 à L5124-18 régissent la fabrication et la distribution en gros des médicaments à usage humain. L'étendue de l'encadrement des établissements pharmaceutiques est résumée dans l'article L5124-18. Cela vaut bien évidemment pour les centres de distribution pharmaceutiques. (7)

Voici un extrait des points déterminés par décret en Conseil d'Etat :

Point N°	Intitulé
1°	Les conditions dans lesquelles toute entreprise comportant au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction de laquelle participe un pharmacien
3°	La durée et le contenu de l'expérience pratique appropriée dont doivent justifier les pharmaciens responsables et les pharmaciens délégués, selon les dispositions du dernier alinéa de l'article L. 5124-2
4°	Les modalités d'octroi, de suspension ou de retrait de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique prévue à l'article L. 5124-3
6°	Les conditions de remplacement prévu à l'article L. 5124-4 des pharmaciens responsables et des pharmaciens délégués en cas d'absence du titulaire ou s'ils font l'objet d'une interdiction d'exercer
7°	Les conditions de la gérance d'un établissement pharmaceutique prévue à l'article L. 5124-4 en cas de décès du pharmacien propriétaire
9°	Les modalités d'application des articles L. 3135-1, L. 5124-7 et L. 5124-8 et les adaptations qui pourront être apportées, en ce qui concerne les établissements pharmaceutiques, aux second, troisième, et quatrième alinéas de l'article L. 5124-2
11°	Les règles régissant l'exportation des médicaments prévue à l'article L. 5124-11
12°	Les conditions dans lesquelles l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé autorise l'importation des médicaments prévue à l'article L. 5124-13
13°	Les sections de l'ordre auxquelles appartient le pharmacien mentionné à l'article L. 5124-15 et les conditions dans lesquelles ce pharmacien doit être assisté ou remplacé

Figure 2 – Article L5124-18 modifié par LOI N°2011-2012 du 29 décembre 2011-art 5

- Article R-5124

L’article R-5124-2, définit chaque activité relative à la fabrication et distribution du médicament. (8)

Parmi celles-ci, on retiendra les définitions des activités suivantes :

- **Exploitant** :

« L'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousses et précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8, de l'autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de l'article L. 5121-12 ou de l'un des enregistrements mentionnés aux articles L. 5121-13 et L. 5121-14-1, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit ».

- **Dépositaire** :

« L'entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs exploitants de médicaments, de générateurs, trousses ou précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1 ; ou d'un ou plusieurs fabricants ou importateurs d'objets de pansement ou articles présentés comme conformes à la Pharmacopée mentionnés au 2° de l'article L. 4211-1 ou de produits officinaux divisés mentionnés au 4° de l'article L. 5121-1, au stockage de ces médicaments, produits, objets ou articles dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état ».

- **Grossiste-répartiteur** :

« L'entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, en vue de leur distribution en gros et en l'état ; Cette entreprise peut également se livrer, d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine ou des structures mentionnées à l'article D. 5125-24-1, à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en vue de leur distribution en gros et en l'état ».

b) Les directives européennes

o La directive 2001/83/CE

La directive 2001/83/CE a été adoptée par le conseil européen le 6 novembre 2001 et publiée au JO le 28 novembre 2001. Elle institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. L'article 84 de cette directive indique que: « La Commission publie des lignes directrices concernant les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD). Elle consulte à cette fin le comité des médicaments à usage humain et le comité pharmaceutique institué par la décision 75/320/CEE du Conseil ». (9)

o La directive 2011/62/CE

La directive 2011/62/CE a été adoptée par le conseil européen en mai 2011 et publiée au JO de l'Union Européenne le 1er juillet 2011. Elle modifie la directive 2001/83/CE. Cette directive tend à assurer un haut niveau de protection de la santé publique vis-à-vis des médicaments falsifiés. Elle va sécuriser le circuit de distribution afin de prévenir l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaine légale d'approvisionnement de médicaments. Pour cela, plusieurs grandes mesures sont mises en place et notamment un renforcement du contrôle de la chaine de distribution. Désormais, les distributeurs doivent :

- être autorisés à distribuer en gros des médicaments,
- pour chaque importation de médicaments, la notifier au titulaire de l'AMM et à l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel il sera importé,

- vérifier que les fournisseurs respectent les BPD et que le médicament dispose d'une AMM,
- contrôler qu'il n'y ait pas de falsification,
- avoir un plan d'urgence de rappel des médicaments falsifiés.

De plus, les Autorités Compétentes conservent l'autorisation de distribution en gros des médicaments, contrôlent les fournisseurs et certifient la conformité aux BPD. (10)

c) Les lignes directrices européennes et les BPD

Ces lignes directrices ont été publiées par la Commission Européenne respectivement le 7 mars 2013 et le 5 novembre 2013. Dans le but de garantir la qualité de la chaine d'approvisionnement des médicaments, de nouvelles dispositions sont mises en places. Elles cherchent à répondre à de nouvelles problématiques concernant les sous-traitants, le transport, le contrôle de température de stockage, le traitement des retours des médicaments. Pour cela, de nouvelles recommandations sont définies. Elles constituent un ensemble de principes fondamentaux encadrant les activités de distribution en gros des produits pharmaceutiques. Les fabricants, exploitants chargés de la distribution, dépositaires et grossistes répartiteurs et les courtiers se doivent de les respecter.

Les BPD sont une déclinaison en droit français des lignes directrices européennes. La version en vigueur a été publiée au BO N°2014/9 bis et se substitue à l'édition précédente des BPD publiées au BO N° 2000/8 bis (arrêté du 30/06/2000). (11) (12) (13)

Parmi les nouveautés de cette nouvelle version des BPD, on retrouve des points essentiels concernant:

o La qualité

Le 1er chapitre des BPD introduit les notions de gestion du risque et d'analyse de risques proactive ou rétroactive. Une surveillance et une revue par la direction doivent être organisées pour évaluer le système qualité.

Le paragraphe 1.1 des BPD indique que « Les distributeurs en gros doivent maintenir un système qualité établissant les responsabilités, les processus et les mesures de gestion du risque en ce qui concerne leurs activités. Toutes les activités de distribution doivent être définies clairement et revues systématiquement ».

- Le personnel

La personne responsable est la garante du respect des BPD sur le site de distribution. Ses missions et responsabilités sont clairement définies.

Le paragraphe 2.2 des BPD indique que la personne responsable « doit avoir les qualifications et doit répondre aux exigences requises par la législation en vigueur […] doit avoir les compétences et l'expérience adéquates ainsi que des connaissances et une formation dans le domaine des bonnes pratiques de distribution en gros ».

- Les sous-traitants

L'activité des sous-traitants doit être clairement définie dans des contrats et elle doit être contrôlée. Les sous-traitants doivent être compétents et qualifiés et sont sous la responsabilité du donneur d'ordre. La gestion des activités sous traitées doit être documentée et suivie et des audits seront effectués afin de vérifier le respect des BPD.

Le paragraphe 7.2 des BPD indique qu' « un audit des sous-traitants doit être réalisé avant le début des activités sous traitées et à chaque modification. La fréquence de l'audit doit être définie en fonction du risque, lequel dépend de la nature des activités de sous-traitance». Cette nouvelle version des BPD insiste sur la qualification des fournisseurs et des clients.

- Le transport

Le transport des médicaments doit permettre le maintien des conditions de stockage recommandées des produits. Les véhicules transportant des médicaments thermosensibles doivent être équipés de manière à assurer une température contrôlée dans les limites autorisées pendant toute la durée du transport.

Le chapitre 9 des BPD indique que « le distributeur en gros doit prouver que les médicaments n'ont pas été exposés à des conditions risquant de compromettre leur qualité et leur intégrité. Une approche basée sur le risque doit être suivie lorsqu'il s'agit de planifier le transport ».

- Le contrôle des températures

Les locaux de stockage des médicaments doivent être adaptés pour assurer les conditions de stockage requises. L'utilisation d'équipements permettant le suivi et le contrôle des températures est recommandée. Une cartographie des températures doit être réalisée et reportée selon les besoins sur la base d'une analyse de risques.

Le paragraphe 5.2 des BPD indique que « les médicaments […] doivent être stockés dans des conditions les protégeant de toute détérioration par la lumière, l'humidité, la température ou d'autres facteurs externes ».

- Les réclamations

Parmi les réclamations clients arrivant sur site de distribution, une distinction claire doit être faite entre les réclamations relatives à la qualité d'un produit et celles relatives à la distribution du produit. Elles ne seront pas traitées de la même manière.

Le paragraphe 6.2 des BPD indique que « toute réclamation relative à la distribution en gros doit faire l'objet d'une enquête approfondie visant à identifier l'origine ou le motif de la réclamation ».

- Les retours

Afin d'empêcher l'introduction de médicaments falsifiés, des conditions particulières doivent être remplies relatives à l'intégrité du produit, à l'inviolabilité du conditionnement secondaire, aux conditions de stockage et aux délais entre l'expédition et le retour du produit définit selon une analyse de risques.

Le paragraphe 6.3 des BPD indique que « les médicaments qui ont quitté les locaux du distributeur en gros ne peuvent être réincorporé dans le stock de distribution que si toutes les conditions suivantes sont remplies : […] le client a apporté la preuve que les médicaments ont été transportés, stockés et manipulés conformément aux conditions spécifiques de stockage ».

- Qualification et validation

La qualification et la validation des équipements sont des étapes essentielles. Il s'agit de vérifier que les équipements et systèmes informatisés utilisés sont adaptés et conformes aux exigences.

Le paragraphe 3.3 des BPD indique que « tous les équipements qui ont une incidence sur le stockage et la distribution des médicaments doivent être conçus, installés et entretenus de manière à convenir à l'usage auquel ils sont destinés ».

Après avoir posé ces bases réglementaires, nous allons voir les activités d'un centre de distribution pharmaceutique.

2) Activités d'un centre de distribution pharmaceutique

Après la fabrication des médicaments et la libération des lots par une personne qualifiée du site de fabrication, les produits pourront être distribués. Pour cela, les médicaments sont d'abord acheminés vers le centre de distribution qui sera chargé de les réceptionner, de les stocker et d'en assurer la distribution vers les différents clients, à savoir les dépositaires, les grossistes répartiteurs, les hôpitaux ou officines.

Tout produit arrivant d'une usine de fabrication est identifié par une étiquette portant des mentions en clair et un code barre reprenant les informations du code produit/lot/quantité. La plupart des centres de distribution disposent d'un outil de gestion de l'entrepôt informatique permettant de gérer l'ensemble des activités du site par lecture du code barre aux étapes critiques du processus de distribution.

Le schéma suivant représente la chaine de distribution du médicament :

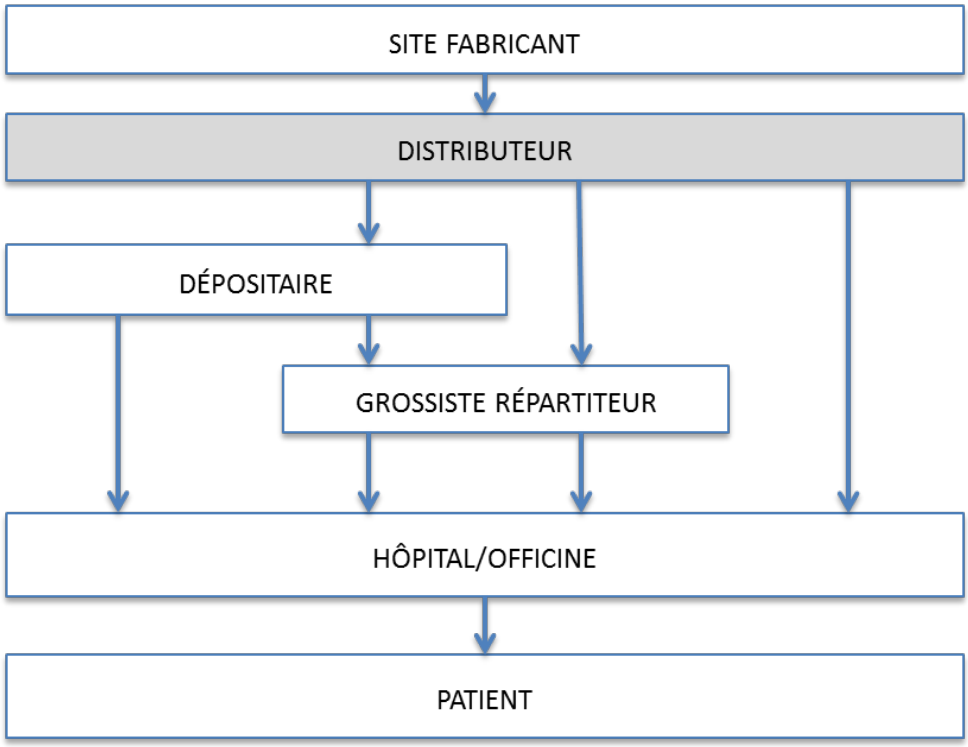

Figure 3 – Chaine de distribution du médicament

Nous allons voir maintenant, plus en détails, les activités de réception, préparation et expédition des produits dans un centre de distribution pharmaceutique.

a) Réception des produits

Les produits sont envoyés depuis les sites de fabrication et arrivent par camions au niveau des quais de réception du centre de distribution. Pour des raisons de sécurisation des flux et d'organisation, les livraisons ne se font que sur rendez-vous préalablement établis. Les documents qui seront utilisés comme supports lors de la réalisation des contrôles en réception sont :

- La **lettre de voiture** sur laquelle sont indiqués le lieu de départ du camion, les conditions de transport (si nécessaire), la quantité de palettes contenue dans le camion, le numéro de plomb,

- La **« packing liste »** du fabricant qui contient les noms et les numéros de lots des produits avec les dates de fabrication et de péremption ainsi que la quantité.

Les palettes sont déchargées sur les quais de réception où un premier contrôle a lieu. Il se traduit par une vérification de la livraison :

- vérification que la livraison était bien attendue,
- vérification quantitative et qualitative des produits : nombre de palettes, produits et exactitude des informations présentes sur les documents fournis par le chauffeur,
- vérification de l'intégrité des palettes.

Lorsque les vérifications sont conformes, les dossiers informatiques de réception sont créés dans le logiciel interne de l'entreprise qui gère l'entrepôt du site. Un deuxième contrôle est effectué et se traduit par une vérification de la cohérence entre la réception physique et les dossiers informatiques de réception. Chacun des produits et lots réceptionnés sont ensuite identifiés et enregistrés dans notre système informatique. Cette identification se réalise en plusieurs étapes successives:

- la première étape consiste à identifier chacune des palettes en y collant une étiquette de type code-barres avec un numéro chronologique interne au site,
- la deuxième étape consiste à appairer ce code barre palette aux produits posés sur la palette.

C'est la première étape de la chaine de traçabilité des produits sur le site de distribution.

L'identification des cartons est représentée sur le schéma suivant :

Figure 4 – Identification des cartons à réception

Grâce à cette étape, les cartons présents sur le site seront tracés informatiquement. Il sera alors possible d'identifier chacun des cartons et de savoir à tout moment où ils se trouvent. De même, on pourra connaitre informatiquement la palette sur laquelle se trouve un produit donné.

Cet appairage permet également de vérifier que la quantité totale de cartons scannée corresponde bien à la quantité de cartons annoncée en réception. Si elle correspond, la réception informatique peut être clôturée. Les palettes sont acheminées vers les zones de stockage. C'est la réception physique.

b) Stockage des produits

Les produits sont stockés sur le site de distribution au niveau de différentes zones. On distingue :

- **le paletier** : zone de stockage dans laquelle seront stockés les produits sous forme de palettes avec une zone spécifique pour prélèvement de cartons standards,
- **l'Ordres Storage and Retrieval** (OSR) : zone dans laquelle seront stockés des cartons standards destinés à la préparation des cartons détails. Les cartons détails étant des cartons préparés sur le site contenant plusieurs produits et lots de médicaments. Ils correspondent à une commande ou une partie de commande client.

Cette organisation est représentée dans le schéma suivant :

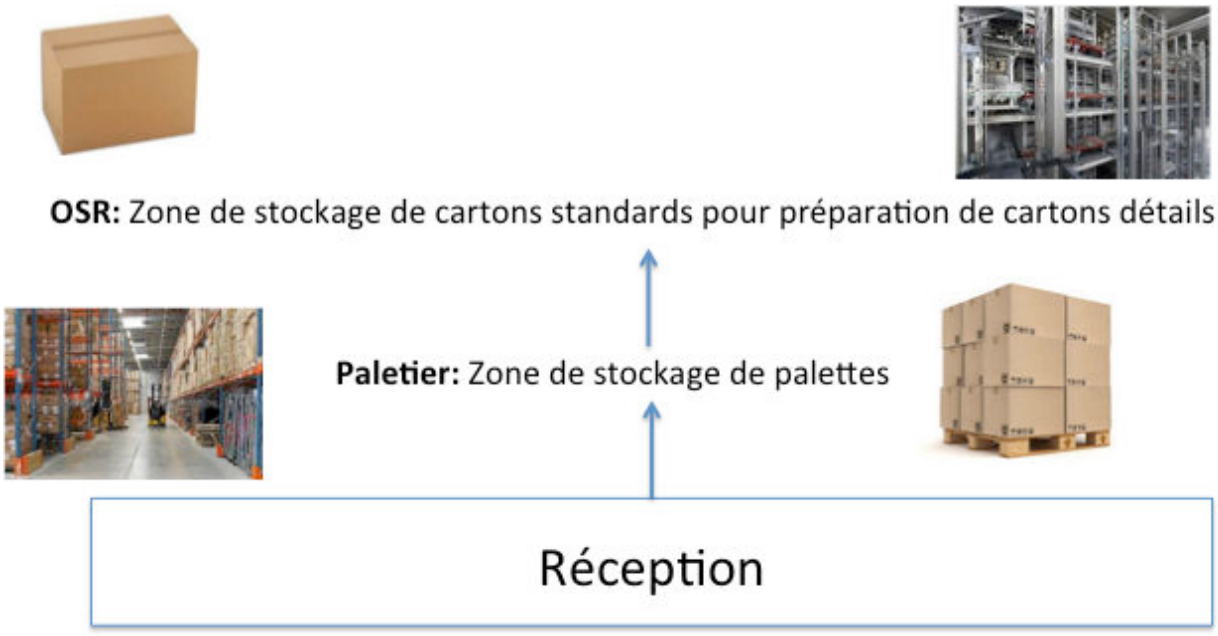

Figure 5 – Organisation du stockage des produits

c) Préparation des commandes

Le service préparation est chargé de gérer la préparation des commandes de nos clients. Il définit des priorités et organise les commandes du jour en tenant compte de divers critères :

- les délais de livraison des clients,
- les transporteurs utilisés.

Le magasin respecte la règle du « First Expired First Out ». C'est à dire que seront expédiés en priorité les produits avec une date de péremption la plus proche dans le temps.

D'un point de vue pratique, à chaque fois qu'une commande est lancée informatiquement pour préparation, cela va entrainer l'acheminement des différents éléments qui la composent. Une commande peut être constituée de :

- palettes complètes,
- cartons standards,
- cartons détails.

Les palettes complètes sont automatiquement acheminées de la réserve vers le service d'expédition pour étiquetage client. En revanche les cartons standards et les colis détails, vont passer par le trieur qui appose une nouvelle étiquette client contenant le numéro de commande et l'adresse de livraison sur le carton. Ils seront acheminés sur des convoyeurs au bout desquels ils sont regroupés par commande client et transporteur. Ces convoyeurs sont appelés antennes de tri.

Les palettes seront constituées en bout d'antenne de tri de la manière suivante :

- un code barre est collé sur la palette à constituer et est associé informatiquement à la commande en question,
- l'étiquette client de chaque carton est scannée par l'opérateur avant d'être posée sur la palette.

Cet appairage permet de tracer la palettisation avec le décompte des cartons palettisés, les produits et les lots transmis au transporteur. Une fois que la palettisation est terminée, les palettes sont filmées et transférées au service d'expédition.

Ce flux est représenté dans le schéma suivant :

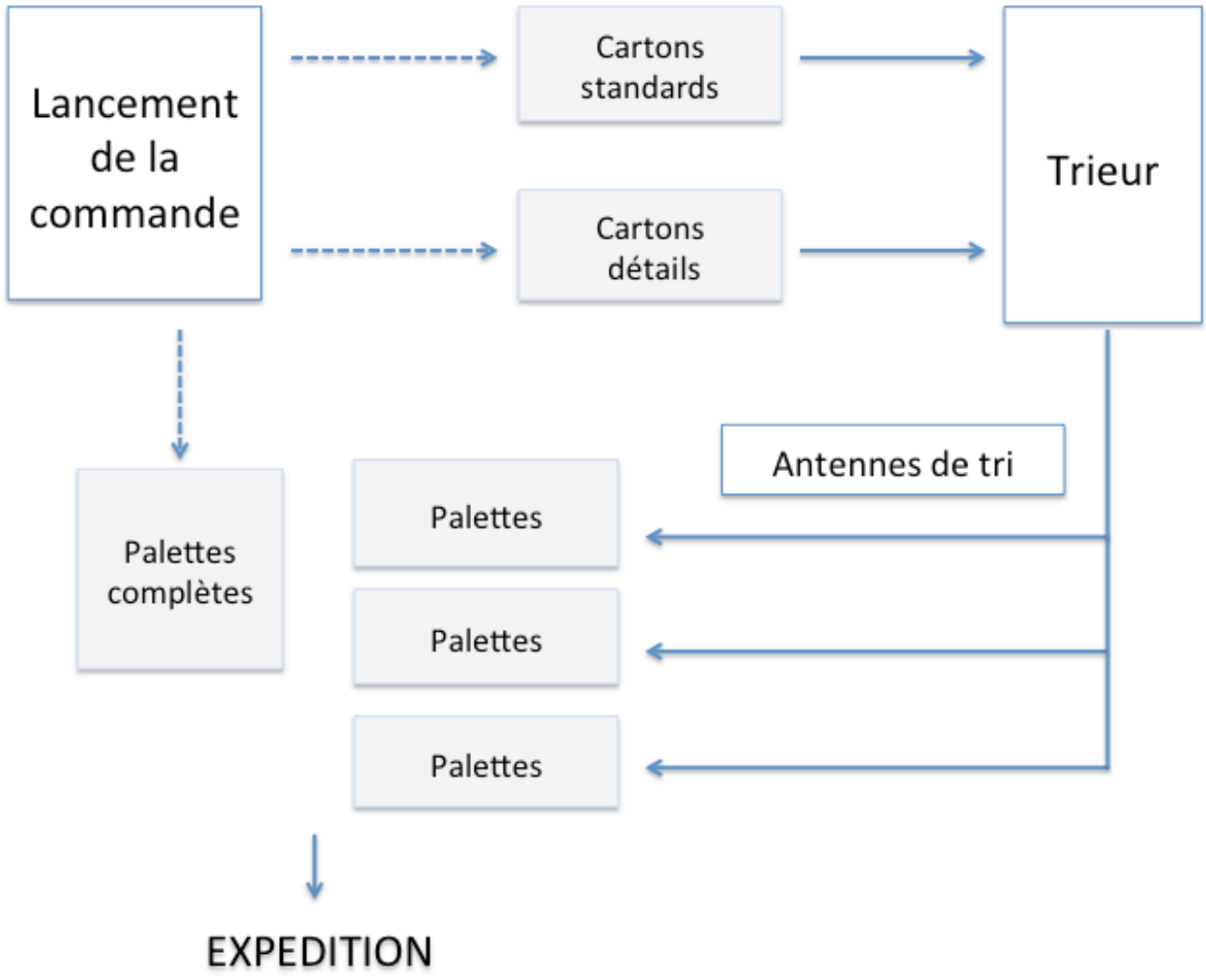

Figure 6 – Préparation des commandes

d) Expédition des commandes

Grâce au suivi du lancement des commandes en préparation dans le logiciel, le service expédition peut évaluer et réserver le nombre et le type de camions nécessaires pour l'expédition de la commande.

Les palettes arrivent au service expédition et reçoivent une étiquette transporteur avec le nom et l'adresse du destinataire, puis un numéro de porte de quai d'expédition est affecté informatiquement à chacune des commandes à expédier. Les palettes sont ensuite déposées sur le quai attribué à la commande.

Lors du chargement des palettes dans les camions, elles sont bipées une à une à la porte du quai d'expédition. Ainsi, on va pouvoir d'une part s'assurer que la totalité de la commande est bien chargée et d'autre part qu'aucune palette n'est placée par erreur dans le camion.

De part la description des activités réalisées dans les différents services, on se rend compte que chaque mouvement des produits sur le site est tracé et enregistré informatiquement depuis la réception jusqu'à l'expédition des produits.

Ce flux des produits dans un centre de distribution est résumé dans le schéma suivant :

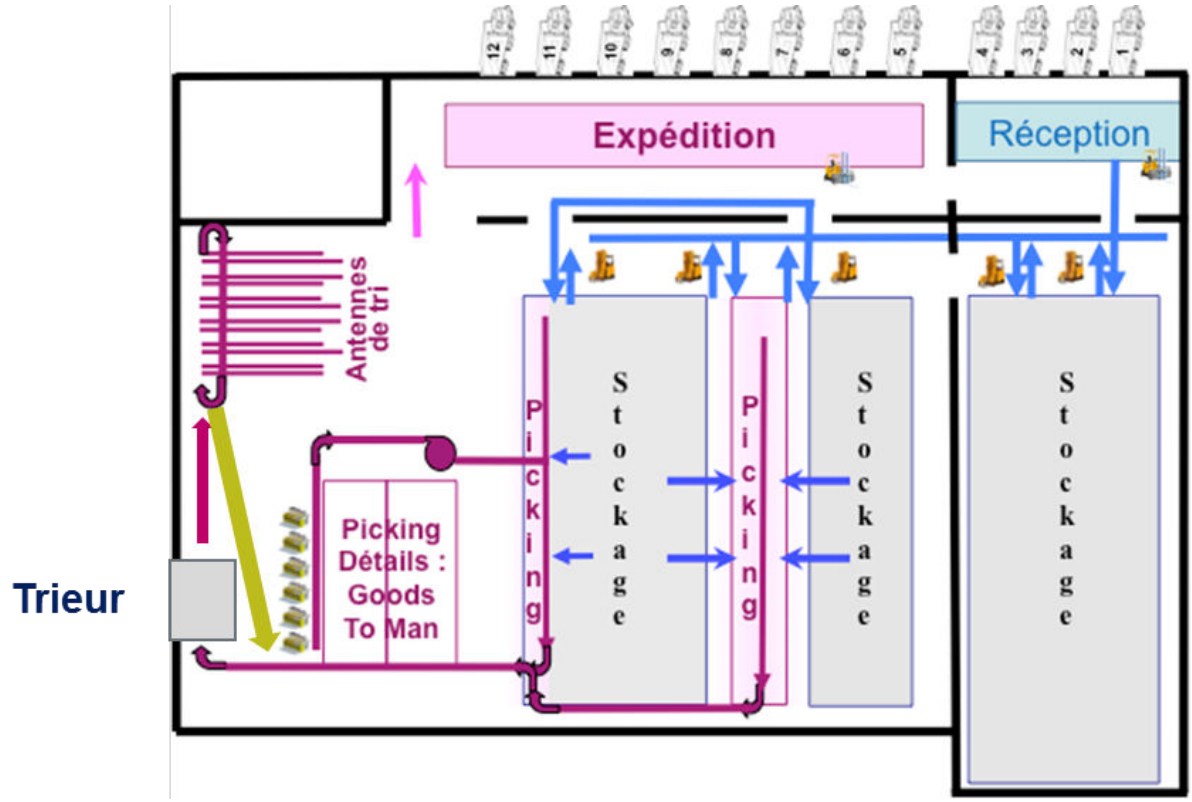

Figure 7 – Flux des produits dans un centre de distribution pharmaceutique

Après avoir vu l'organisation globale d'un centre de distribution pharmaceutique avec les principaux services, la partie suivante est consacrée au service Assurance Qualité (AQ) et à leurs missions.

III. Missions de l'AQ

L'AQ est chargée de mettre en place un système qualité fiable et efficace. Un ensemble d'activités sont mises en œuvre pour satisfaire à ces exigences. Nous allons les voir dans cette partie.

Les missions Qualité principales dans un centre de distribution pharmaceutique sont :

1) Gestion de la documentation de référence

Au chapitre 4 des BPD, *Documentation*, est indiqué:

« Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système qualité ».

On distingue 3 principaux types de documents qualité :

- **les procédures** : ce sont des documents définissant les opérations générales à effectuer, les précautions à prendre ou les mesures à appliquer dans un domaine donné. Elles peuvent être déclinées à partir de Directives groupe.
- **les modes opératoires** : ce sont des documents qui donnent une description détaillée des actions à réaliser pour une opération particulière ou pour utiliser un équipement. Ils doivent obligatoirement être liés à une procédure.
- **les imprimés qualités** : ce sont des documents qui développent les étapes de réalisation d'une opération particulière. On y trouve par exemple les formulaires d'enregistrements qui sont des documents support permettant de reporter des informations écrites concernant des opérations (ex : fiche de formation, fiche de réception).

Le service AQ, est garant de la gestion de la documentation qualité sur le site. Dans ce cadre, il est chargé de :

- s'assurer de l'implémentation des exigences réglementaires, des directives et de l'organisation interne de l'entreprise,
- rédiger les documents qualité relatifs à son activité,
- valider tout document qualité,
- assurer la diffusion, la prise de connaissance et la mise en application des documents,
- assurer la mise à jour des documents.

2) Mise en place de modules de formation Qualité

Au paragraphe 2.4 des BPD, *Formation,* est indiqué:

« Tout le personnel impliqué dans des activités de distribution en gros doit recevoir une formation relative aux exigences des BPD. Il doit disposer des compétences et de l'expérience appropriées préalablement à l'exécution de ses tâches ».

Le service AQ est en charge de la formation et de l'évaluation du personnel aux BPD et procédures du site. Cela se traduit par la mise en place de formations initiales et continues adaptées aux activités du personnel. Elle est formalisée par la réalisation d'évaluations sous forme de questionnaires qui seront conservés. Ces modules sont essentiels car l'activité de distribution repose sur le personnel et il se doit d'être formé et compétent.

3) La gestion des lots à réception

Au paragraphe 5.3 des BPD, *Réception des médicaments,* est indiqué:

« Tout lot de médicaments destinés aux pays de l'UE et de l'EEE ne doit pas être transféré dans le stock de distribution avant d'avoir obtenu la garantie […] qu'il est autorisé à être distribué. Pour tout lot provenant d'un autre Etat membre, son transfert dans le stock de distribution doit être précédé d'un contrôle minutieux ».

On distinguera la réception de plusieurs types de produits :

- réception de produits fabriqués par un sous-traitant,
- réception de produits importés de pays hors Europe,
- réception de produits psychotropes.

a) Cas des médicaments fabriqués par un sous-traitant Européen

Lorsque des médicaments réceptionnés proviennent de sous-traitants de pays européens, il est nécessaire de réaliser un certain nombre de contrôles avant de pouvoir les rentrer dans nos stocks. Afin d'empêcher toute distribution, ces produits seront bloqués informatiquement tant que ces contrôles n'auront pas été réalisés.

Seul le service AQ peut lever le blocage de ces produits. Pour cela, il s'assure de la libération du produit par une personne qualifiée au regard du bulletin d'analyse et du certificat de libération de lot. Il s'agit de contrôler l'exactitude de la désignation du produit, du numéro de lot, des dates de fabrication et péremption, du statut conforme et de la libération du produit par une personne qualifiée.

Cette étape est fondamentale car elle assure que les produits que l'on va stocker sur le site et mettre à disposition de nos clients sont des produits libérés et conformes aux spécifications de l'AMM.

b) Cas des médicaments importés de pays hors Europe

Un centre de distribution peut recevoir les produits provenant de pays hors Europe s'il possède le statut de fabricant importateur. Ces produits, lorsqu'ils arrivent en France, doivent être analysés et certifiés sur le territoire Européen. Dans ce cas, les produits réceptionnés seront bloqués en quarantaine.

L'AQ doit s'assurer :

- de la conformité du produit à réception et de l'intégrité des colis,
- du blocage informatique du produit,
- de la conformité du produit reçu par rapport aux certificats d'analyse et/ou de libération du pays fabricant,
- de la transmission des échantillons au site de libération Europe, afin qu'il réalise des analyses des produits importés et qu'il libère les lots,
- de la levée du blocage et de la mise en distribution du produit après certification du lot en Europe.

Lorsque tous les contrôles ont été réalisés, les produits pourront être mis à disposition du marché. Ainsi, on s'assure que le médicament qui sera mis sur le marché répond bien aux spécifications attendues dans l'AMM.

c) Cas des psychotropes

Toute opération d'introduction de produits psychotropes en provenance de l'Union Européenne est soumise à une autorisation préalable de l'ANSM, appelée Autorisation d'Importation de Psychotropes (AIP) et doit lui être déclarée par retour d'un avis de fin d'opération qui atteste de la date de passage en douane et de la quantité réelle introduite.

Quand les produits sont reçus, l'AQ est chargée de la vérification de la cohérence des documents et de la conformité des quantités reçues par rapport à l'AIP. La quantité exacte dédouanée est notée sur l'AIP et une copie de celle-ci sera envoyée à l'ANSM. Ceci permet un suivi détaillé de la quantité de produits psychotropes présent sur le site.

4) Le suivi des conditions de stockage des produits

Au paragraphe 5.5 des BPD, *Stockage* est indiqué:

« Les médicaments […] doivent être stockés dans des conditions les protégeant de toute détérioration par la lumière, l'humidité, la température ou d'autres facteurs externes. »

Le service AQ est en charge d'assurer le suivi de conditions correctes de stockage des produits sur le site en termes de température et d'humidité notamment.

5) Le suivi des réclamations

Une réclamation est une information émanant d'un client insatisfait, présumant d'une non-conformité concernant un produit, un processus ou un service. Il est dû à un écart aux règles imposées par les BPD ou les procédures, à la qualité du service ou du produit. Une réclamation peut donner lieu ou non, à un retour physique du produit sur le site.

Au paragraphe 6.2 des BPD, *Réclamations* est indiqué :

Qu'« une distinction doit être effectuée entre les réclamations relatives à la qualité d'un médicament et celles relatives à la distribution en gros ».

Ainsi, on distingue plusieurs types de réclamations selon leur origine:

- **administrative**: erreur dans la commande (quantité, produit),
- **logistique**: erreur dans la préparation ou le transport de la commande (erreur de destinataire, de quantité préparée),
- **qualité usine**:
    - non-conformité touchant le conditionnement secondaire (carton, boite) et n'affectant pas la qualité pharmaceutique du produit (data matrix absent),

- non-conformité touchant l'aspect ou la qualité du produit pharmaceutique (absence d'un comprimé dans un blister).

Une évaluation qualité immédiate est réalisée pour les « réclamations qualité usine ». Elles sont enregistrées puis transmises à l'usine de production des produits concernés afin qu'ils mènent leur investigation. Une enquête est menée par l'AQ du site de production en collaboration avec les services concernés afin d'en déterminer l'origine. Des actions correctives/actions préventives (CAPA) seront mises en place afin d'en empêcher la récurrence et un suivi de ces actions sera réalisé.

Lorsque ce sont des « réclamations logistiques », elles sont enregistrées dans l'outil informatique du centre de distribution et évaluées. Une enquête est menée sur le site afin d'en déterminer la cause. Des CAPA seront mises en place et une revue périodique sera effectuée.

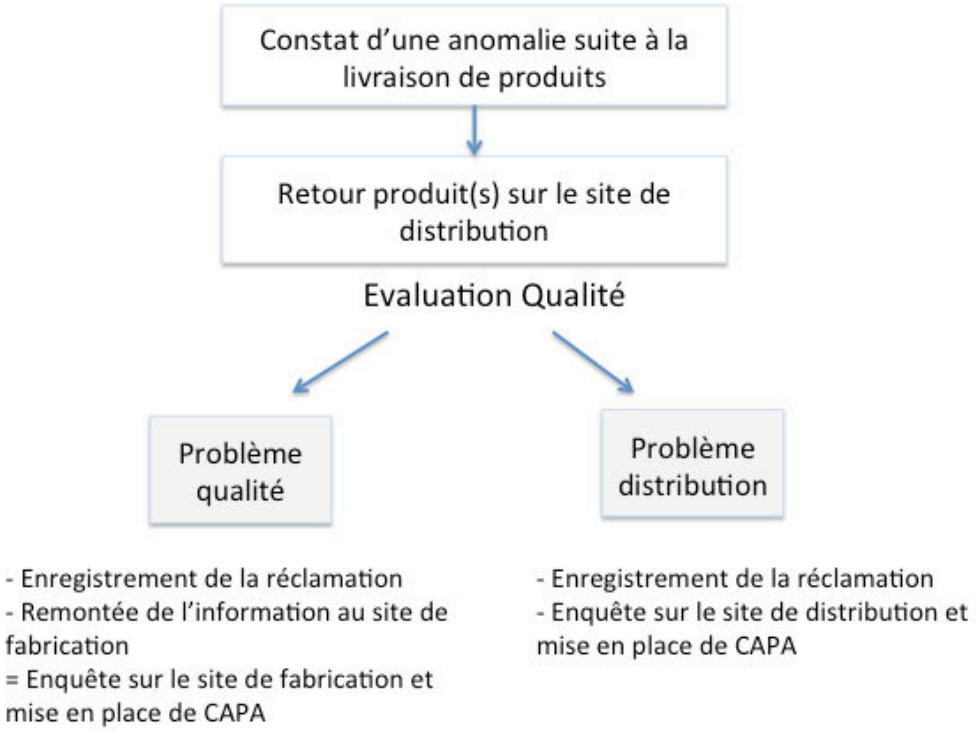

Figure 7 – Gestion des réclamations

6) La gestion des retours

Au paragraphe 6.3 des BPD, *Retour des médicaments* est indiqué:

« Une évaluation des médicaments retournés doit être effectuée avant d'autoriser sa remise en distribution » et que « les médicaments retournés doivent être gérés selon une procédure écrite basée sur le risque tenant compte du produit concerné, des conditions de stockage requises et du temps qui s'est écoulé depuis sa première expédition ».

Le personnel habilité renseigne, pour chaque retour de produit sur le site, la quantité de produits renvoyés, les noms, les numéros de lots, le client et fait une première évaluation de l'état des produits selon certains critères qualité.

Il vérifiera :

- l'intégrité du produit : carton standard fermé d'origine ou étui du produit inviolable,
- la durée de vie du produit avant péremption,
- le délai entre l'expédition et le retour sur le site (délai acceptable défini par une analyse de risques).

Si les produits sont cassés ou violables, une proposition de destruction du produit sera émise. Une enquête plus approfondie peut se faire en cas de doute ou lorsque il manque certaines données. Toute décision finale est validée par le service AQ. Si tous les critères sont respectés, une proposition de remise en stock sera faite, et la décision finale revient à au pharmacien du site.

Dans certains cas, par exemple lorsque le délai entre l'expédition et le retour sur le site est supérieur au délai défini, l'AQ peut être amenée à demander une justification des conditions de stockage adéquates du produits au client ou transporteur, apportant les preuves que le produit a été transporté et stocké selon les conditions adéquates. Une autre possibilité serait d'effectuer une analyse de risques. Dans tous les cas, l'aval du responsable qualité est obligatoire avant de remettre en stock un produit.

7) La gestion des rappels de lots

Au paragraphe 6.5 des BPD, *Rappel ou retrait de marché des médicaments* est indiqué:

« Les enregistrements relatifs à la distribution doivent contenir des informations suffisantes relatives aux distributeurs en gros et aux clients fournis directement ».

En cas de rappel de lot, le service AQ doit être capable de retracer la distribution des lots du produit concerné depuis son arrivée sur le site de distribution jusqu'au client livré. Il s'agit de pouvoir fournir les informations suivantes :

- numéros de lots impactés qui ont été distribués par le site,
- quantités distribuées,
- noms et adresses des clients impactés, afin de pouvoir mettre en place les mesures adéquates.

Le service AQ est également en charge de la gestion du retour des produits sur le site et est chargé d'en assurer la traçabilité.

8) La gestion de la quarantaine

Un produit peut être placé en quarantaine lorsqu'il ne doit pas être distribué. Ceci peut se produire dans plusieurs cas, lorsque le produit :

- reçu sur le site n'a pas été encore libéré,
- réceptionné n'a pas été stocké et transporté dans les conditions requises,
- faisant l'objet d'une enquête qualité suite à la détection d'une anomalie,
- faisant l'objet d'un rappel de lot ou arrêt de commercialisation.

La mise en quarantaine est gérée informatiquement et bloque toute possibilité de préparation de commande et de distribution des produits. Ce blocage peut se faire à réception des produits sur site ou sur un produit déjà en stock et en cours de distribution. Toute demande de mise en quarantaine doit être justifiée, que ce soit par une information écrite de l'usine de fabrication ayant détecté une anomalie sur le produit, par la demande d'arrêt de commercialisation ou retrait d'un lot et confirmée au demandeur par le service

AQ qui est le seul à pouvoir gérer la mise en quarantaine des produits. Lorsque le produit concerné est en cours de distribution, l'AQ se doit d'en informer les différents services.

La levée de quarantaine se fait par le service AQ qui au travers du logiciel gérant les produits informatiquement sur le site, le rend à nouveau disponible au regard du bulletin d'analyse du site de production ou du compte rendu de l'enquête qualité. Cette levée de quarantaine sera tracée et l'AQ confirmera aux différents services concernés le changement de statut de ces produits.

9) Les auto-inspections

Au chapitre 8 des BPD, *Auto-inspections* est indiqué:

« Des auto-inspections doivent être menées en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des principes des BPD et de proposer les mesures correctives nécessaires ».

Un plan annuel est élaboré afin de vérifier la conformité aux exigences des BPD et aux procédures sites des services. Les auto-inspections sont réalisées par le service AQ dans les différents services du site. Les services dans lesquels ont été identifiées des non conformités récurrentes pourront être inspectés en priorité. Des auto-inspections peuvent également avoir lieu suite à la mise en place de CAPA après identification d'une déviation majeure. Le service d'AQ se charge de programmer ces auto-inspections, d'informer les services concernés et de leur transmettre le programme.

Au cours de l'inspection, les remarques faites seront classées selon 3 niveaux :

- **remarque critique** : lorsque sont relevées des non conformités qui engendrent des risques potentiels ou réels et qui nécessitent une correction immédiate ou arrêt de l'activité concernée,
- **remarque majeure** : lorsque sont relevées des non conformités qui doivent être corrigées,
- **remarque mineure** : remarques destinées à améliorer le niveau de qualité actuel.

Suite à l'auto inspection, le service d'AQ est chargé de rédiger le compte rendu notifiant les remarques, le délai autorisé pour les corriger ainsi que le service chargé de proposer la mise en place de CAPA adaptées aux remarques faites. La mise en place des CAPA est suivi par l'AQ qui vérifiera la clôture lors de l'inspection suivante.

10) Les audits

Au chapitre 7 des BPD, *Activités externalisées* est indiqué:

« Toute activité couverte par les lignes directrices en matière de BPD qui est externalisée doit être correctement […] contrôlée afin d'éviter des malentendus susceptibles d'affecter l'intégrité du produit. » ; « le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer les compétences du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé et de s'assurer […] au moyen d'audits, du respect des […] BPD ».

Les audits sont des inspections réalisées par des auditeurs habilités du site chez un prestataire ou fournisseur. Le but est de déterminer si les activités réalisées satisfont aux dispositions pré établies. Sur un site de distribution, les prestataires seront par exemple, les transporteurs.

On distingue plusieurs types d'audits :

- audit qualité d'évaluation lorsqu'un nouveau contrat est signé,
- audit qualité de routine pour suivre le respect au BPD,
- audit produit, service, processus,
- audit réglementaire, documentaire,
- audit de cause suite à un évènement exceptionnel.

Un audit est conduit par des personnes de l'AQ ou formées et habilitées à l'audit. Ils se déroulent selon un planning d'audit annuel, établit au préalable dans le programme qualité site. La fréquence variera selon l'ancienneté du contrat de prestation, des modifications aux conditions établies dans le contrat, de la détection d'anomalies.

La date de l'audit sera choisie en accord avec le prestataire. Le programme de l'audit avec la date, la durée, l'objectif et les documents à préparer lui sera communiqué 15 jours avant minimum. A l'issu de l'audit, un rapport classant les écarts observés et leurs criticités est rédigé.

Les écarts sont classés selon trois catégories :

- **écart critique** : si non-respect des BPD avec risques potentiels ou réels pour l'utilisateur. Un arrêt immédiat de l'activité concernée sera demandé et sa correction immédiate. Un ensemble de remarques majeures peuvent justifier un écart critique,
- **écart majeur** : si des non-respects des BPD faisant l'objet de corrections programmées. Un ensemble de remarques mineures peuvent justifier un écart majeur,
- **écart mineur** : lors de remarques consistant à élever le niveau de qualité.

A réception du rapport d'audit, l'audité devra proposer un plan d'actions qui sera validé par le responsable de l'audit. Un suivi périodique des actions correctives est organisé jusqu'à ce que l'audit soit clôturé, c'est à dire lorsque toutes les actions à réaliser sont effectuées.

11) Le suivi d'indicateurs Qualité

Il est indispensable d'évaluer au travers d'indicateurs l'efficacité du système qualité. Pour cela, le service d'AQ suit des indicateurs qualité relatifs aux: réclamations, CAPA, modifications de processus, retours, auto-inspections, audits, inspections …

Ce sont des outils efficaces permettant de suivre et d'évaluer l'activité du site, le niveau qualité globale et qui sont remontés au comité de direction et au niveau central lors de revues.

PARTIE 2 : CONCEPT ET MISE EN APPLICATION D'UNE DEMARCHE DE GESTION DU RISQUE

I. Gestion du risque

1) Définitions

Un danger est par définition ce qui constitue une menace, un risque pour quelqu'un, quelque chose. Un risque est la possibilité, probabilité d'un fait, d'un évènement considéré comme un mal ou un dommage. Les notions de risque et de danger, sont deux notions liées, qui font référence à l'apparition d'un évènement négatif. (14) (15)

Dans l'industrie pharmaceutique, on chercher à identifier, évaluer, diminuer ou éliminer les risques liés à un processus ou un produit afin de pouvoir produire avec un haut degré d'assurance des produits de qualité et d'assurer la sécurité du patient. La gestion du risque est un processus ayant pour but d'identifier les dangers potentiels, d'évaluer leur probabilité d'apparition ainsi que leur degré de gravité et de mettre en place des moyens pour renforcer leur maitrise.

2) Contexte réglementaire

L'International conference on harmonisation Q9 « Quality Risk Management » est une guideline qui a pour objectif de fournir une méthodologie d'approche de la gestion du risque qualité. Un ensemble de principes et d'exemples d'outils utiles à sa mise en place y sont développés. (16)

Dans ce texte, deux grandes étapes apparaissent dans la gestion du risque:

- l'évaluation du risque : lié à la protection des patients,

- la mise en place de moyens proportionnés au risque : le degré d'effort, de formation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

L'appréciation et la maitrise du risque se décomposent en plusieurs étapes, dont quatre points sont clés :

1. **Identification du risque** : quelle défaillance peut se produire ?
2. **Analyse du risque** : quelle est la probabilité que cette défaillance apparaisse ?
3. **Evaluation du risque** : quel impact en terme de gravité aurait cette défaillance ?
4. **Maitrise du risque** : mise en place des mesures adaptées au risque afin de le diminuer, le contrôler ou l'éliminer.

Ces étapes sont reprises dans le processus de gestion du risque ci-dessous :

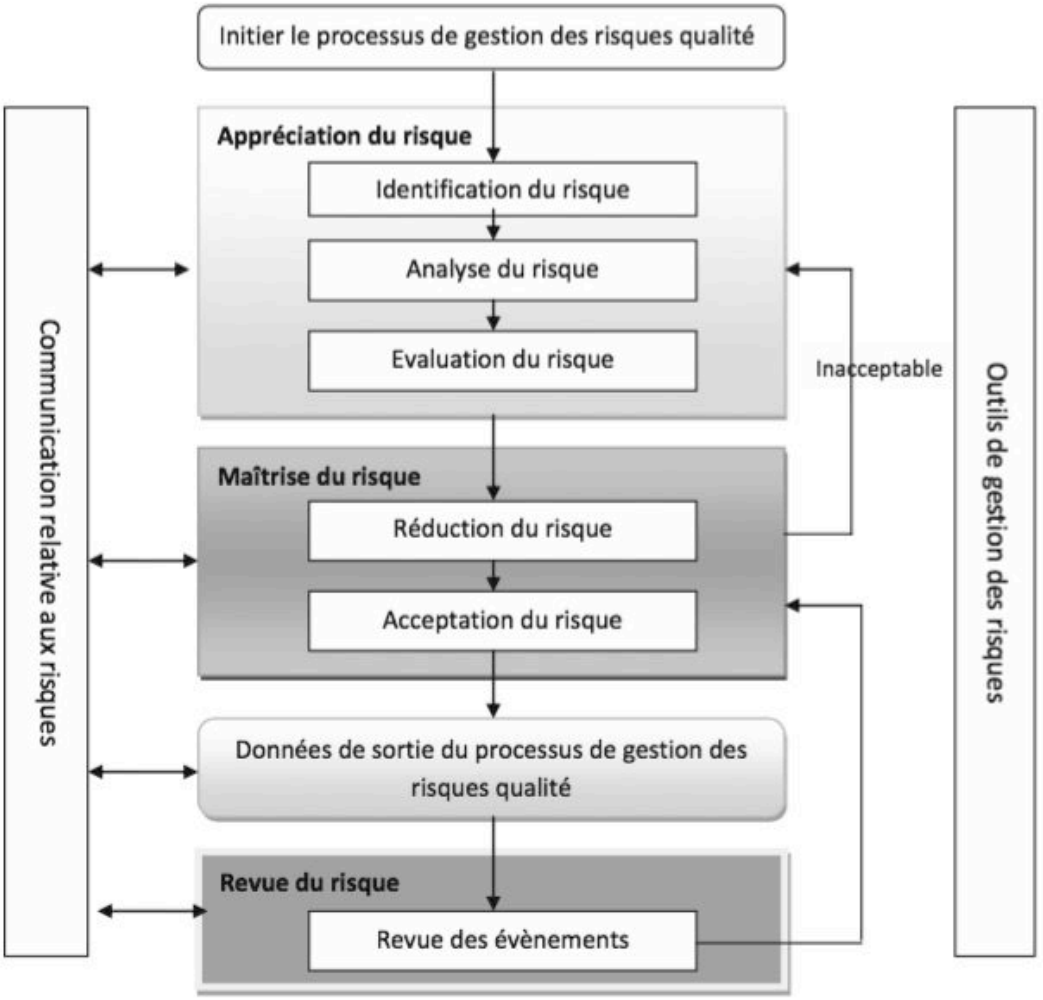

Figure 8 – Processus de la gestion du risque

3) Méthodes d'évaluation

L'analyse de risques permet d'identifier au travers d'une méthode et d'outils adaptés les points faibles d'un processus ou d'un équipement. Nous avons vu précédemment la méthodologie générale à adopter et nous allons maintenant étudier différents outils. L'analyse de risques doit être adaptée à chaque problématique. Il n'y a pas de solution prête à l'emploi. (17)

a) Méthodes de facilitation

○ Le diagramme en flux

Le diagramme en flux ou cartographie des procédés est un outil qui permet de représenter graphiquement les différentes étapes d'un procédé. Il a pour objectif d'expliquer un procédé, depuis le début jusqu'à la fin en indiquant toutes les étapes intermédiaires et leurs relations. Il permet d'obtenir une vision globale, claire et synthétique du processus.

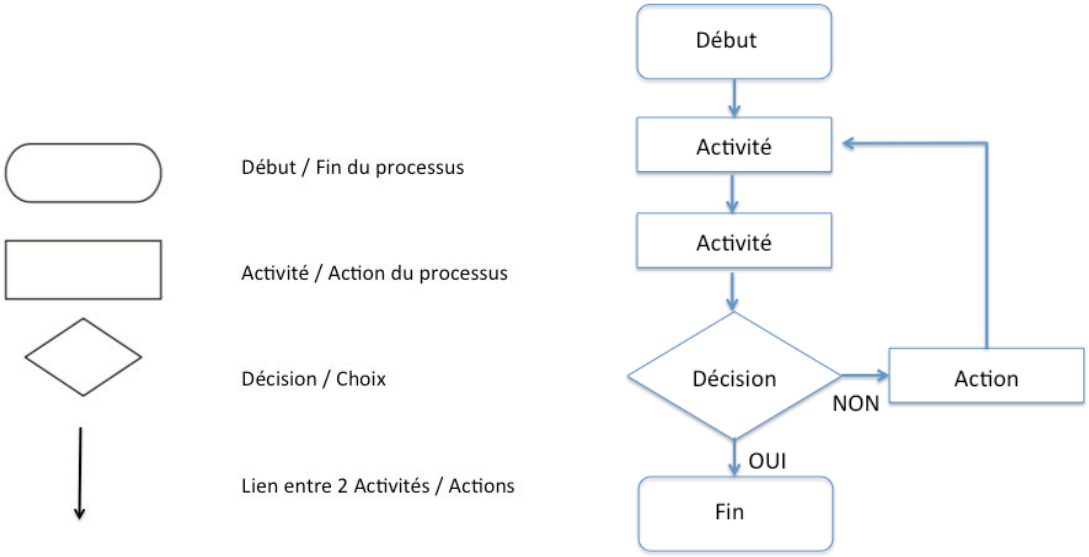

Figure 9 – Représentations graphique des éléments du diagramme en flux

○ Les 6 M – Diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa est un outil permettant à partir d'un effet observé de remonter aux causes potentielles ou réelles. L'objectif est de classer les causes possibles selon des catégories définies. Il est représenté en forme de diagramme en arrêtes de poisson avec six classes représentées par des arrêtes principales. Ces six catégories sont :

- **M**ain d'œuvre/Personnel : visiteurs, employés, occasionnels,
- **M**atériel/Machines : de production, de nettoyage, de maintenance,

- **M**ilieu/Environnement : air, surface,
- **M**atières : premières, solvants,
- **M**éthode : de production, de nettoyage, de maintenance,
- **M**esure : analyse, tests.

Chacune des causes principales est détaillée par l'ajout d'extensions dans le diagramme.

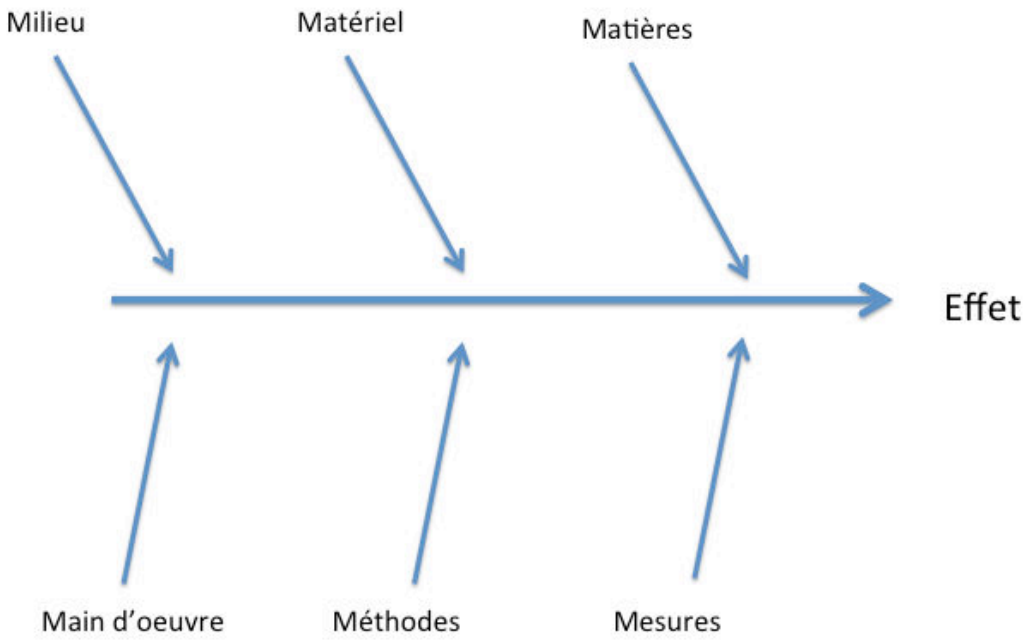

Figure 10 – Diagramme d'Ishikawa

b) Outils généraux

○ Le questionnaire

Le questionnaire permet de collecter de manière simple et rapide des informations. C'est un outil de diagnostic qui doit être modulé en fonction du but pour lequel il est créé. Les questions posées ne doivent pas laisser place au doute. Il faut pouvoir y répondre par « oui » ou « non » ou choisir parmi plusieurs propositions par exemple.

Le QQOQCCP

Le QQOQCCP se traduit par une série de questions ciblées sur un événement afin de mieux le comprendre. Cet acronyme signifie **Q**uoi, **Q**ui, **O**ù, **Q**uand, **C**omment, **C**ombien, **P**ourquoi. Il s'agit de comprendre un événement en se demandant :

- De **QUOI** s'agit-il ?
- **QUI** est concerné ?
- **OÙ** ? Dans quel lieu ?
- **QUAND** ? Durée, fréquence, dates ?
- **COMMENT** cela s'est-il passé ?
- **COMBIEN** de fois ?
- **POURQUOI** cela existe ? Quelles en sont les raisons ?

Les 5 pourquoi

La méthode des 5 pourquoi est utilisée pour comprendre une cause de manière plus précise. L'objectif est de s'assurer de la cohérence d'une cause. La méthode consiste à répéter 5 fois de suite la question pourquoi. Ainsi, si la première réponse apporte une réponse imprécise, incomplète ou inexacte, en réitérant la question, on arrive à la cause racine.

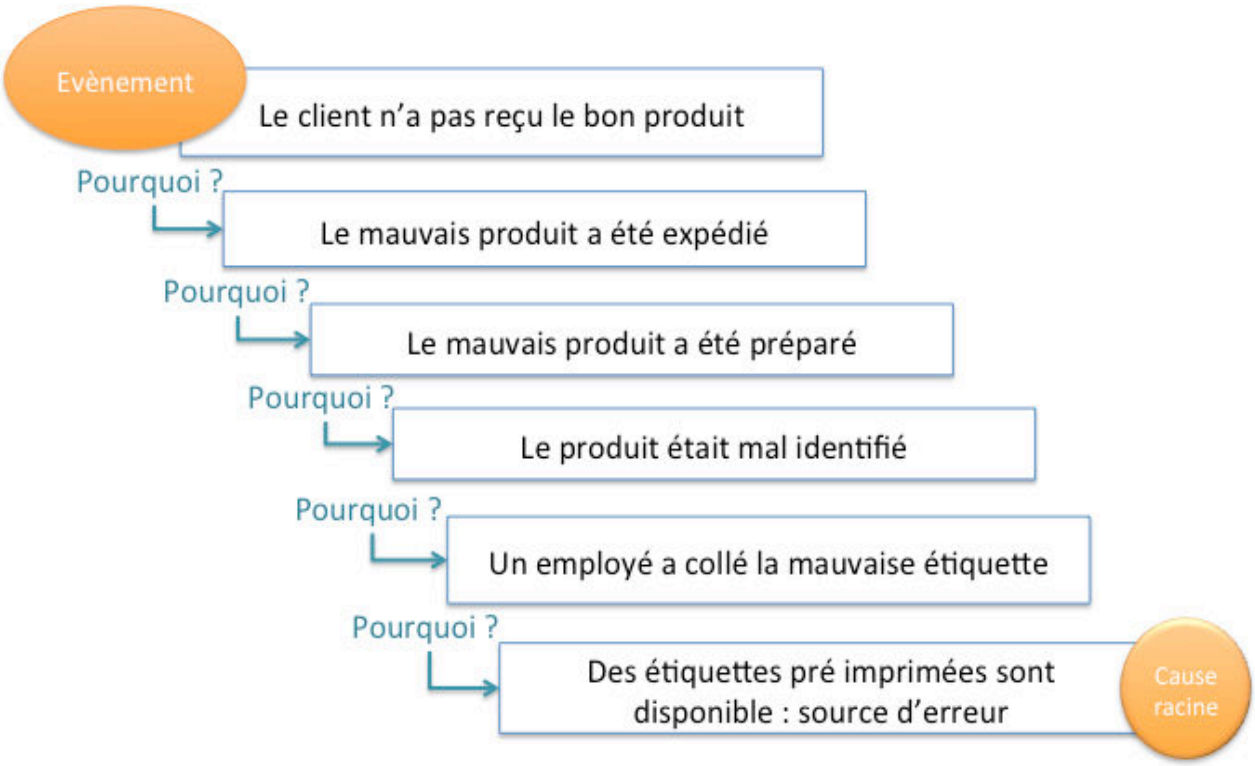

Figure 11 – Diagramme des 5 pourquoi

- L'arbre des causes

L'arbre des causes est un outil permettant de reproduire l'enchainement d'événements conduisant à une défaillance. L'objectif est d'identifier les causes de l'évènement. C'est une démarche verticale qui part de l'événement détecté et qui liste tous les évènements concomitants qui ont pu ou non avoir une relation de cause à effet avec l'événement considéré. A chaque niveau d'embranchement, il s'agit d'évaluer les combinaisons des causes en se demandant par exemple si l'événement concomitant est « suffisant » ou « nécessaire » pour que l'évènement considéré se produise.

Lorsque l'arbre est construit, il faut l'exploiter en déterminant les causes principales et en mettant en place des CAPA.

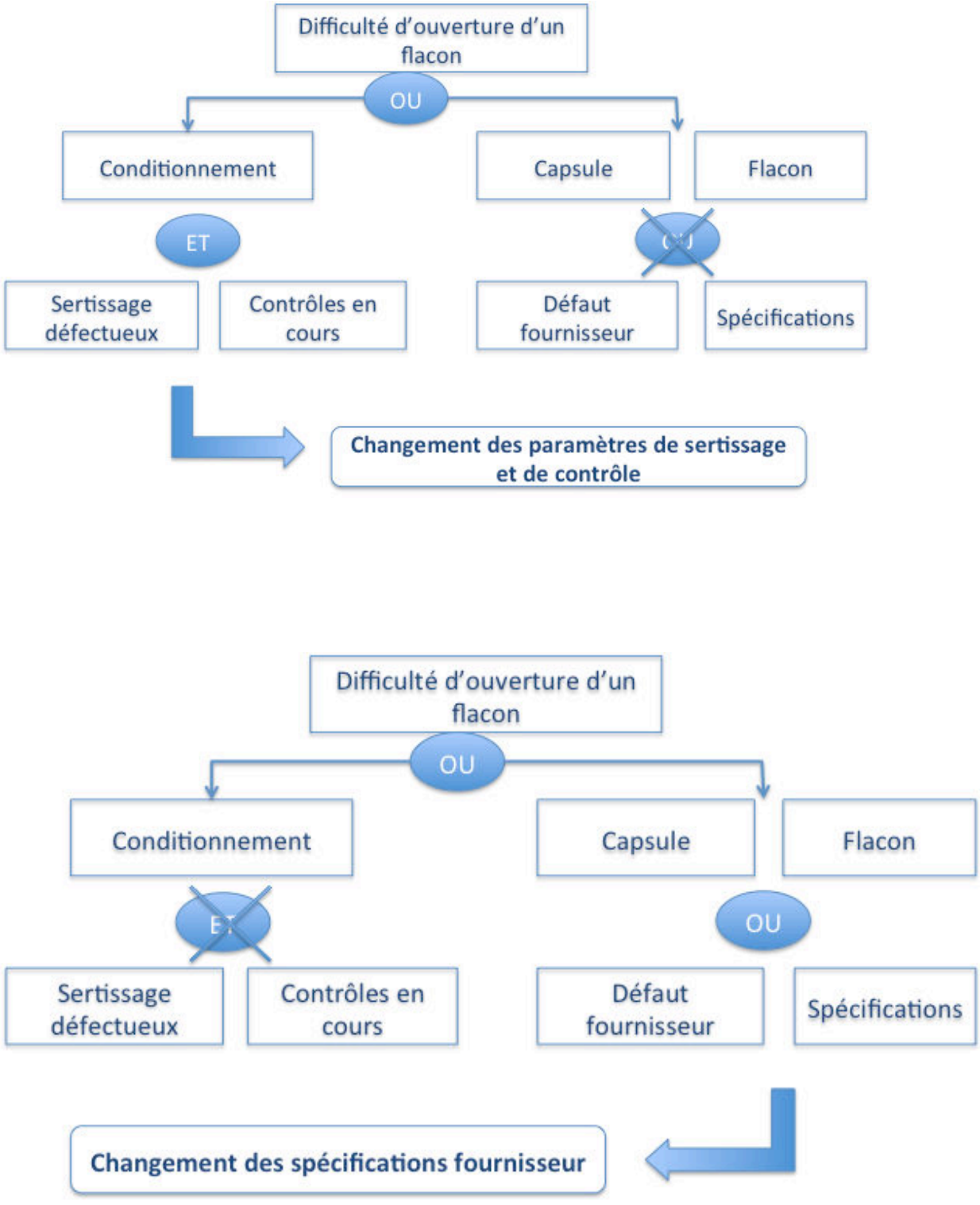

Figure 12 – Arbre des causes

o Le diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto est une représentation graphique qui consiste à représenter les causes d'un événement selon leurs fréquences d'apparition. L'objectif est de hiérarchiser par ordre décroissant les causes afin de déterminer des priorités. Cet outil est basé sur la loi des 80/20, c'est à dire que 20% des causes sont responsables des 80% de la défaillance. En se basant sur ce diagramme on priorise les actions à mener sur la tête de Pareto.

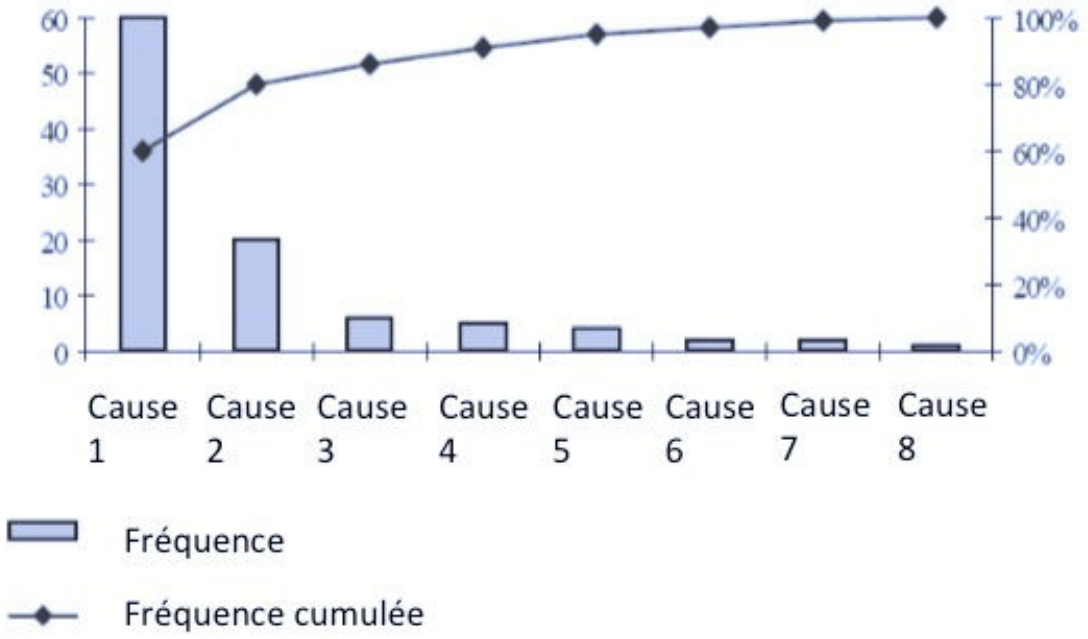

Figure 13 – Diagramme de Pareto

o L'AMDEC

L'AMDEC signifie **A**nalyse des Modes de **D**éfaillance, de leurs **E**ffets et de leur **C**riticité. Cet outil permet :

- d'identifier et l'évaluer les risques,
- de quantifier les modes de défaillance,
- de réduire et contrôler les risques,
- d'évaluer l'efficacité des actions mises en place (CAPA).

Le processus de l'AMDEC est décrit ci-dessous :

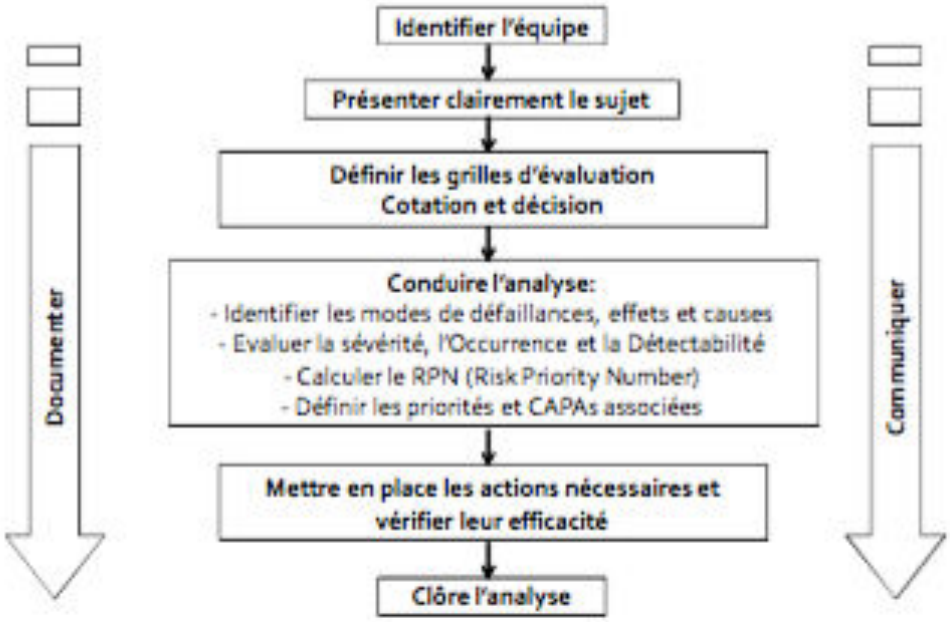

Figure 14 – Processus de l'AMDEC

La première étape de l'analyse consiste à identifier clairement le processus. Il s'agit de lister chacune des sous étapes de l'activité étudiée. Pour chacune de ces sous étapes, on se posera les questions suivantes :

- Quelle défaillance peut survenir à cette étape ?
- Quels sont les effets de cette défaillance ?
- Quelles peuvent être les causes de cette défaillance ?
- Existe-t-il des contrôles en routine pour la détecter ?

La deuxième étape consiste à réaliser une cotation. L'objectif est de quantifier chacune des défaillances identifiées précédemment en termes de:

- **sévérité** : les conséquences potentielles de la défaillance sur le patient, l'utilisateur, le respect des réglementations,
- **occurrence** : la fréquence d'apparition de la défaillance,
- **détectabilité** : la capacité de contrôles en place pour la détecter.

La sévérité, l'occurrence et la détectabilité sont évaluées selon des échelles. Il est important que les grilles soient adaptées au processus étudié et aux spécificités de l'analyse. La grille de cotation permet de définir les priorités et niveaux d'efforts nécessaires pour réduire et prévenir les risques. En voici un exemple :

Sévérité (S)

Echelle	Sévérité	Descriptif
64	Elevée	Impact direct irreversible sur le patient
16	Modérée	Impact direct réversible sur le patient
4	Faible	Impact direct sur le patient
1	Très faible	Pas d'impact sur le patient

Occurrence (O)

Echelle	Sévérité	Descriptif
16	Elevée	1 fois par semaine
4	Modérée	1 fois par mois
2	Faible	1 fois par an
1	Très faible	1 fois tous les 10 ans

Détectabilité (D)

Echelle	Sévérité	Descriptif
16	Incertaine	Pas de contrôle
4	Faible	Contrôle manuel
2	Modérée	Contrôle statistique
1	Elevée	Contrôle automatique

Figure 15 – Exemple de grille de cotation

Grâce à la cotation mise en place, il est possible de calculer le **R**isk **P**riority **N**umber (RPN), qui est le critère de référence pour prendre la décision d'accepter le risque, de le réduire ou de renforcer sa maitrise. Par définition, plus le RPN est élevé, plus le risque est élevé. Il correspond au produit de la Sévérité X l'Occurrence X la Détectabilité.

La troisième étape consiste à déterminer le RPN de chacune des défaillances identifiées, qui correspondent aux valeurs de criticité pour lesquelles un CAPA devra être mise en place ou non.

Voici un exemple de seuils de RPN :

RPN (S x O x D)		
1≤NPR≤4	Criticité Faible	NA
4<NPR≤64	Criticité modérée	Niveau de risque acceptable Pas d'action requise
64<NPR≤256	Criticité élevée	Niveau de risque élevé Changement recommandé
NPR≥256	Criticité non acceptable ACTION CORRECTIVE	Niveau de risque élevé Action immédiate requise

Figure 16 – Exemple de seuils de RPN

La dernière étape se traduit par la mise en place d'un plan d'actions qui vont permettre de diminuer la sévérité des effets de la défaillance, l'occurrence de la défaillance ou améliorer la détection de la défaillance. Une revue d'efficacité sera effectuée afin de vérifier l'efficacité des actions mises en place.

Voici un schéma résumant la méthodologie utilisée dans l'AMDEC :

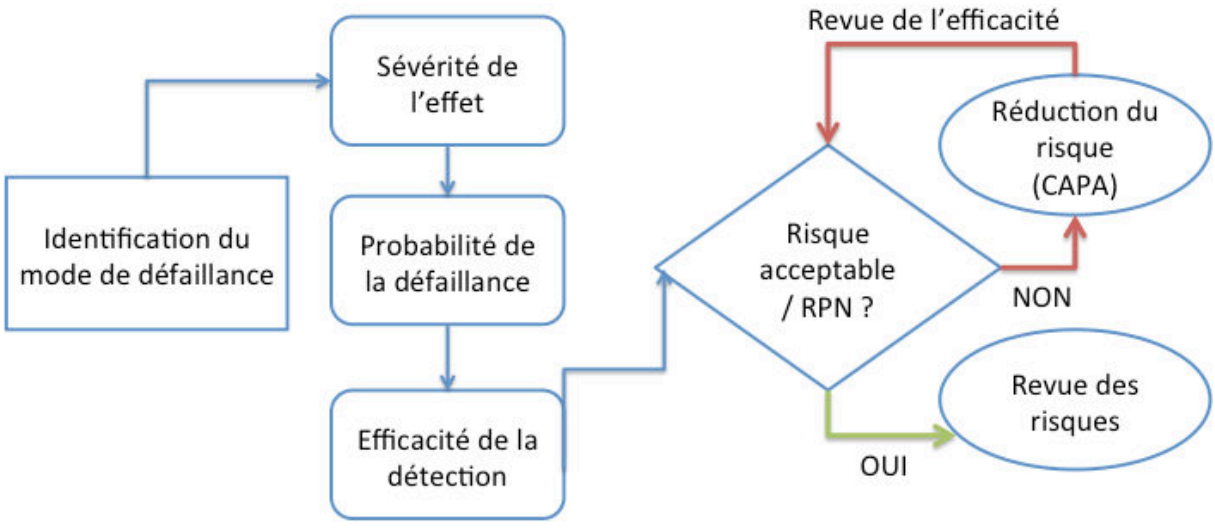

Figure 17 – Maitrise des procédés

4) Résumé des outils d'analyse de risque

Voici un résumé des outils à utiliser selon l'objectif de l'analyse :

Nom de l'outil	Objectif et méthode
Diagramme de flux, cartographie des procédés	Décrire – expliquer un procédé
6M – Ishikawa	Identifier et classer les causes selon 6 catégories
Questionnaire	Collecter des données et les analyser
QQOQCCP	Comprendre un événement – identifier les causes, conséquences …
5 pourquoi	Préciser la compréhension des causes d'un événement
Arbre des causes	Identifier les causes d'un événement
Diagramme de Pareto	Hiérarchiser les causes d'un événement
AMDEC	Identifier les risques et évaluer la maitrise d'un process

Figure 18 – Résumé des outils d'analyse de risque

II. Analyse de risques de l'entrée en stock des produits dans l'OSR

Dans cette partie sera développée une mise en application du processus de gestion du risque. Une analyse de risques portée sur le processus d'entrée de marchandises en stock pour la préparation de commandes détails a été réalisée. Nous allons la voir en détail.

La préparation de commandes détails fait l'objet de litiges clients et c'est un processus identifié comme étant critique.

Pour rappel, lorsqu'une commande client est préparée, elle peut potentiellement contenir :

- des palettes complètes,
- des cartons standards contenant un seul produit/lot par carton,
- des cartons détails composés de plusieurs produits/lots différents.

La préparation de cartons détails requiert un grand nombre d'étapes intermédiaires, une manipulation du produit et fait intervenir plus d'équipements et de main d'œuvre.

Dans ce cadre, nous allons nous intéresser à la préparation de commandes détails dont le processus est décrit ci-dessous :

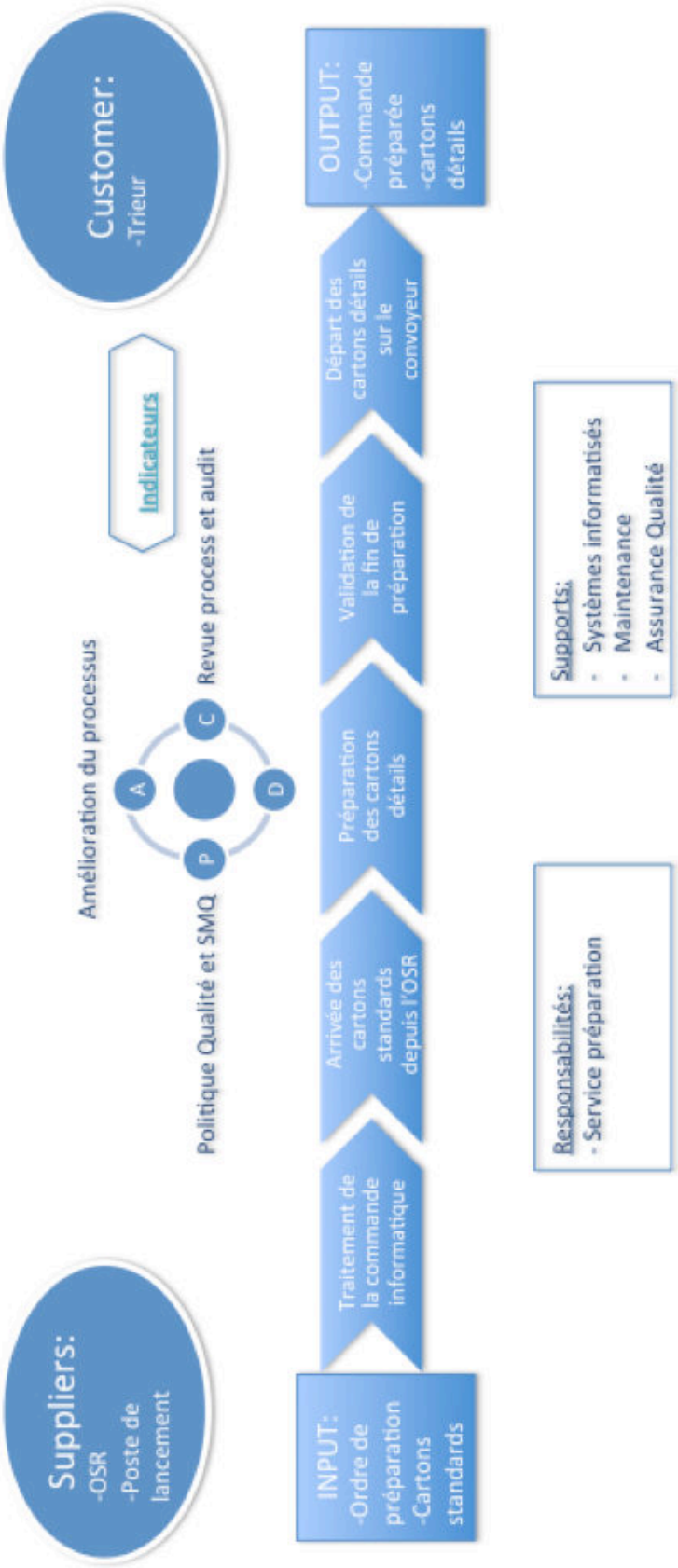

Figure 19 – Processus de préparation de commande détail

Dans ce processus, l'étape d'entrée en stock dans l'OSR est très importante. C'est à ce niveau que les cartons standards sont entrés en stock pour être mis à disposition des opérateurs au poste de « picking détail » qui est dédié à la préparation de commandes détails. Une erreur lors de la réalisation du processus d'entrée dans l'OSR a pour conséquence l'envoi au poste de « picking détail » du mauvais carton standard et par conséquent la préparation de cartons détails contenant le mauvais produit. Ceci entraine une perte de traçabilité de nos produits et des litiges clients. C'est pourquoi ce processus fait l'objet d'une analyse de risques.

1) Objectif

L'objectif de cette analyse de risques est d'étudier le processus d'entrée de marchandises dans l'OSR afin d'identifier des risques potentiels et de les anticiper par la mise en place d'actions préventives. La méthode AMDEC sera utilisée pour cette analyse car c'est une méthode simple, facile d'utilisation et qu'elle permet d'identifier les risques et évaluer la maitrise du processus. Un groupe de travail composé du responsable de service préparation, des opérateurs et moi-même en tant que représentant du service qualité a été formé.

2) Réalisation de l'analyse de risques

Afin d'appréhender au mieux l'analyse de risques portée sur l'entrée de marchandises dans l'OSR, voici un descriptif de ce flux:

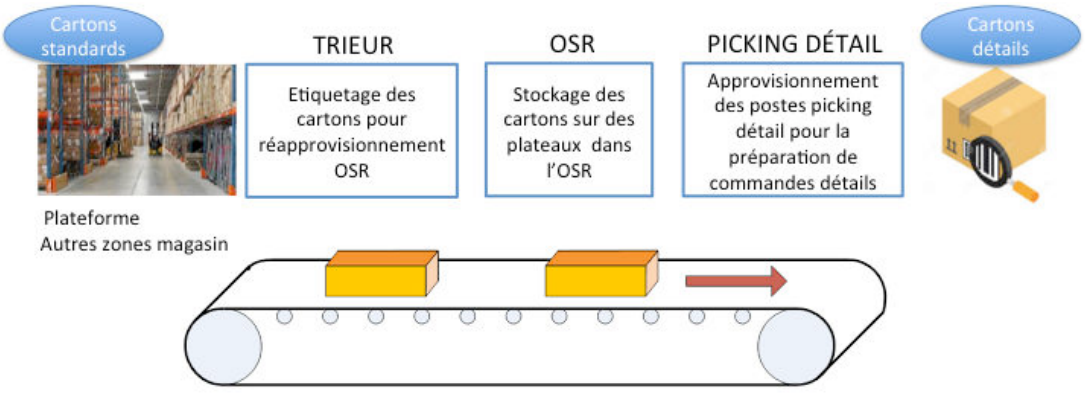

Figure 20 – Flux entrée de marchandises dans l'OSR

o Réalisation de l'AMDEC

La 1ère étape dans la réalisation de l'AMDEC se traduit par l'observation sur le terrain de la réalisation du processus d'entrée de marchandises dans l'OSR et la description de chacune des étapes de ce processus.

Le processus d'entrée de marchandises peut être réalisé par un ou deux opérateurs et l'on identifiera 3 cas de figure lors de l'entrée d'un produit dans l'OSR:

- entrée directe d'un produit ne nécessitant pas de transvasement dans l'OSR,
- entrée d'un produit préalablement transvasé dans un bac, lorsque les dimensions du carton sont trop grandes pour le rentrer directement dans l'OSR,
- entrée d'un produit préalablement réparti dans 2 bacs, lorsque la quantité du carton ne peut être répartie dans un seul carton.

Au total, ce sont 57 items décrits et 144 points développés.

Après l'identification des étapes du processus, la 2ème étape consiste à se poser les questions suivantes pour chaque item :

- Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé ?
- Quel impact aurait cette défaillance ?
- Quelles sont les causes possibles de cette défaillance ?
- Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit la défaillance, soit son origine?

La 3ème étape consiste à coter chacun des items en termes de Sévérité (S), Occurrence (O) et Détectabilité (D) selon les critères établis dans la grille de cotation décrite ci-dessous. Cette grille doit être adaptée au processus étudié. Dans notre cas, la grille de cotation fixée est la suivante:

Sévérité

Valeur	Sévérité	Description
50	Critique	Mauvais produit associé au plateau
10	Haute	Ecart de stock
5	Modérée	Pas d'association produit/ plateau
1	Faible	Pas d'entrée en stock

Occurrence

Valeur	Occurrence	Description
10	Haute	Une fois par jour
3	Moyenne	3 fois par semaine
1	Faible	Au plus 1 fois par semaine

Détection

Valeur	Détection	Description
1	Haute	Detection automatique ou informatisée
3	Moyenne	Détection manuelle ou visuelle
5	Faible	Pas de détection

Figure 21 – Grille de cotation de l'AMDEC

Le RPN est le produit de S X O X D. Les 3 catégories de risque, « Critique », « Majeur » et « Mineur » définies par les RPN seront les critères de référence pour aider à la prise de décision d'acceptation du risque ou de renforcement de sa maitrise. Voici les seuils de RPN définis :

SxO	Detection		
	1	3	5
500	500	1500	2500
150	150	450	750
100	100	300	500
50	50	150	250
30	30	90	150
15	15	45	75
10	10	30	50
5	5	15	25
3	3	9	15
1	1	3	5

RPN

Echelle	RPN	Description
	150	Critique
	25	Majeur
		Mineur

Figure 22 – Seuils de RPN

Après avoir renseigné toutes ces informations, le RPN est calculé pour chaque item du processus. Ceci permet de faire ressortir les étapes critiques, majeures et mineures. Au total, nous avons identifié 25 critiques, 35 majeurs et 77 mineures.

Devant le nombre important d'items à considérer, il a été nécessaire de prioriser les risques identifiés selon le RPN associé en utilisant un diagramme de Pareto.

De fait, les actions qui seront mises en place sur la tête de Pareto réduiront 80% des risques potentiels identifiés.

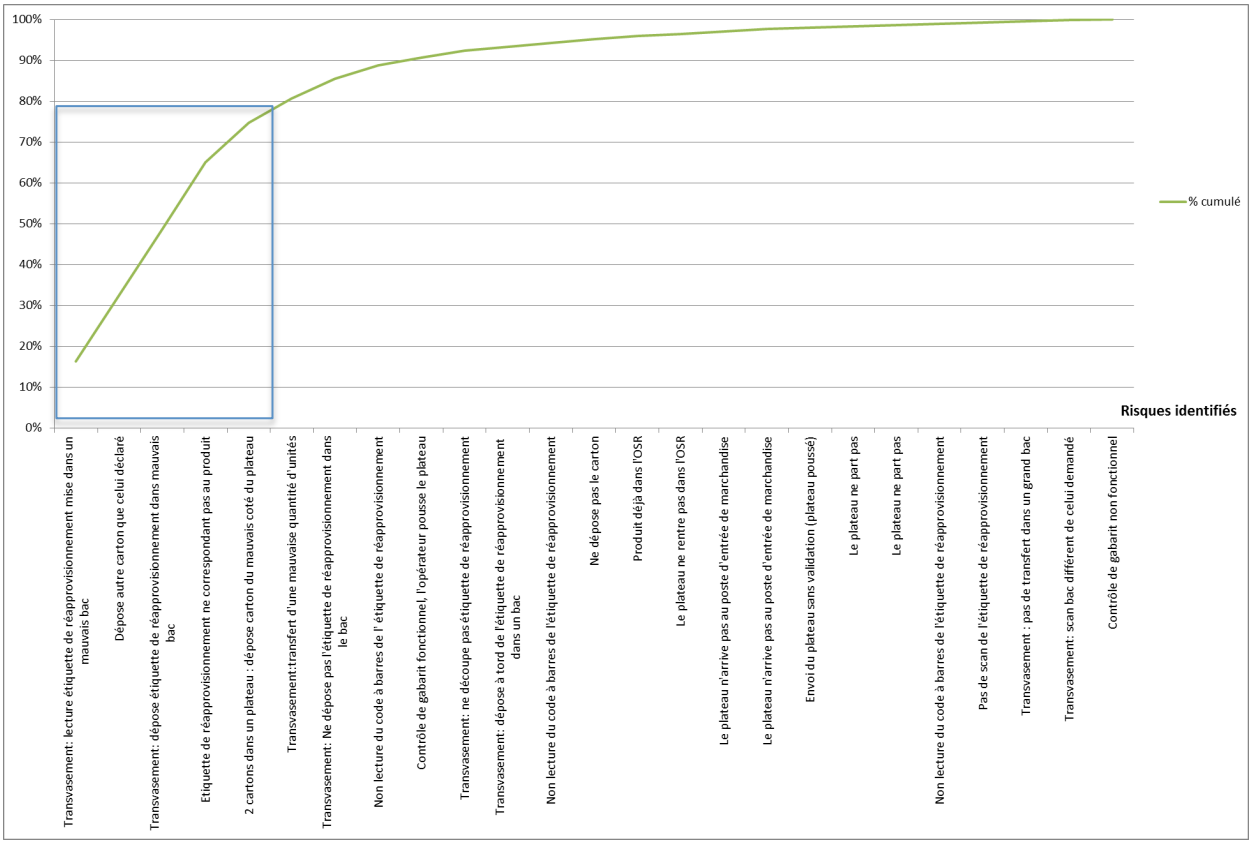

Figure 23 – Diagramme de Pareto

Les risques identifiés en tête de Pareto sont :

1/ Lorsque l'on transvase le contenu d'un carton dans un ou plusieurs bacs :

- dépôt de l'étiquette de réapprovisionnement dans le mauvais bac de transvasement,
- lecture de l'étiquette de réapprovisionnement posée dans un mauvais bac de transvasement,
- transfert d'une mauvaise quantité d'unités dans les bacs de transvasement.

2/ Lorsque l'on rentre un carton en stock dans l'OSR :

- dépôt d'un autre carton dans le plateau que celui déclaré,
- étiquette d'entrée en stock ne correspondant pas au produit physique.

3/ Lorsque l'on dépose 2 cartons dans un même plateau :

- dépôt du carton du mauvais côté du plateau.

L'ensemble de ces risques identifiés en tête de Pareto ont une résultante commune : une incohérence physique et informatique.

Il est intéressant à ce niveau de réflexion de réaliser un diagramme d'Ishikawa afin d'identifier les causes racines de cet effet.

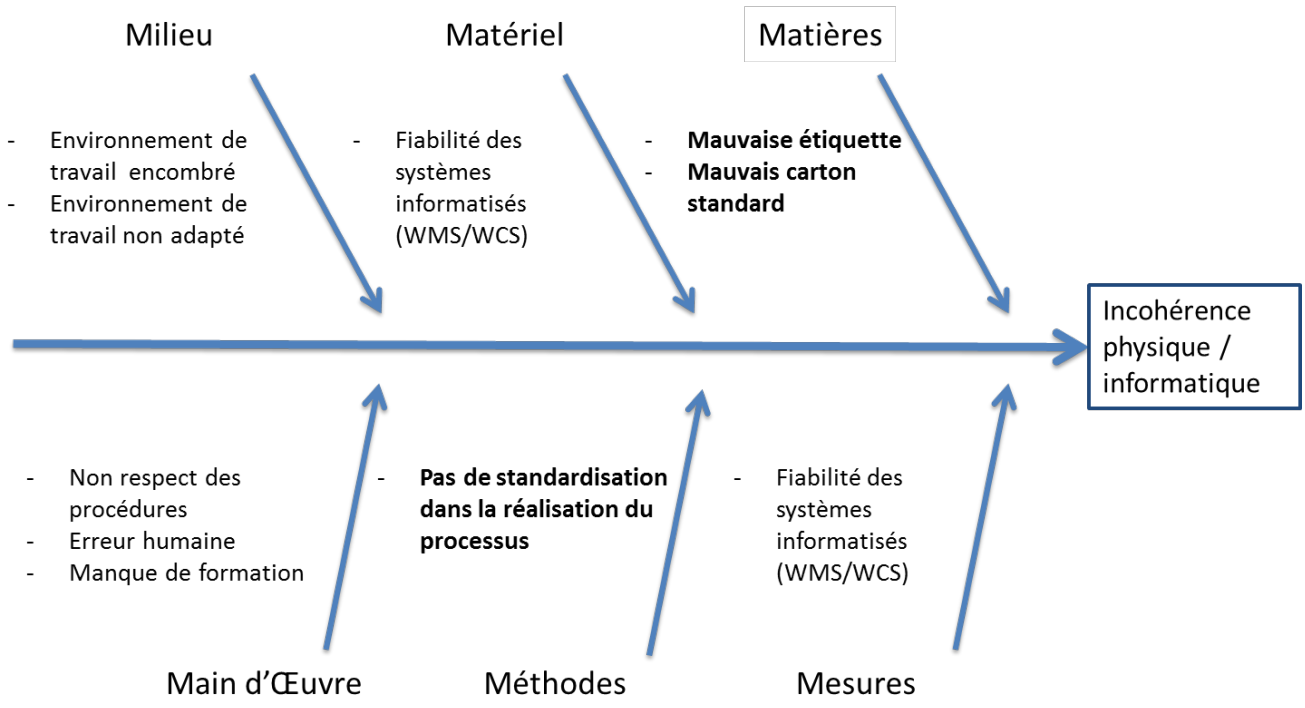

Figure 24 – Diagramme d'Ishikawa

Parmi les causes identifiées, en ce qui concerne le « Matériel » et les « Mesures », nous disposons sur le site de deux systèmes informatisés:

- Warehouse Management System (WMS : logiciel qui assure la gestion globale de l'entrepôt du site),
- Warehouse Control System (WCS : système d'automates en lien avec le WMS permettant la gestion d'actions spécifiques).

Ce sont des logiciels intégrés en temps réel permettant à toute l'entreprise d'interagir. Ils ont fait l'objet de qualifications et validations. Le système est donc considéré comme fiable.

En ce qui concerne le « Milieu », l'environnement de travail a déjà été amélioré avec la mise en place d'une table ergonomique. Un projet portant sur la diminution du nombre de manipulations à réaliser est en cours.

De cette analyse, 2 catégories de causes seront donc retenues:

- ⇨ « Méthodes » : Erreur commise lors de la réalisation du processus d'entrée en stock dans l'OSR,
- ⇨ « Matières » : Erreur association étiquette/produit.

Il s'agit désormais de mettre en place des actions préventives afin de prévenir la survenue de ces risques.

o Définition des actions préventives

Afin de définir et de mettre en place les actions préventives, un groupe de réflexion a été mené entre les opérateurs, le responsable d'exploitation et moi-même pour avoir des standards cohérents avec le terrain et impliquer les différents collaborateurs.

• *« Méthodes »*

Pour faire face aux erreurs « Méthodes » commises lors de la réalisation du processus d'entrée en stock de marchandises dans l'OSR, nous avons choisi de :

- standardiser le processus,
- former le personnel.

La mise en place des mesures préventives a été décidée afin de faire face aux risques potentiels identifiés:

1/ Lorsque l'on transvase le contenu d'un carton dans un ou plusieurs bacs :

Pour empêcher que l'opérateur ne dépose une étiquette de réapprovisionnement dans un mauvais bac ou qu'il ne scanne une étiquette de réapprovisionnement qui soit posée dans un mauvais bac, on décide de standardiser le processus de transvasement en apposant systématiquement l'étiquette de réapprovisionnement sur le bac.

Afin d'éviter toute erreur de quantité lors du transfert, on décidera de la pratique suivante pour chaque type de produits :

- transfert dans le 1er bac de 50 unités,
- transfert du reste des unités dans le 2ème bac.

Cette méthode sécurise le transfert systématique du même nombre d'unités, prévient de la répartition aléatoire des produits dans les bacs, et de fait, assure la cohérence entre le système d'information et l'entrée physique.

2/ Lorsque l'on entre un produit en stock dans l'OSR :

Afin d'éviter que l'opérateur ne dépose un autre carton que celui déclaré on décide de revoir l'organisation au poste de travail. Nous avons identifié que c'est le changement d'équipe à ce poste qui peut être source d'erreur lors de l'entrée en stock dans l'OSR. Ainsi, avant tout changement d'opérateur, il a été définit que l'opérateur en poste termine toute entrée en stock et que le remplaçant devra vérifier avant la prise du poste qu'il n'y ait pas d'encours. Parallèlement à cette proposition, afin que la tâche soit simple et évidente, une réflexion est entamée sur un approvisionnement de ce poste en « one piece flow » afin que l'opérateur ne soit pas « noyé » par un amas de cartons.

3/ Lorsque l'on dépose 2 cartons sur un même plateau :

Afin d'empêcher de déposer le carton du mauvais côté du plateau, on choisit de mettre en place du management visuel au niveau du poste de travail afin de montrer à l'opérateur la bonne mise en place des cartons sur le plateau. Une photo présentant la bonne et la mauvaise pratique peut suffire.

- *« Matières »*

Une anomalie concernant les « Matières » utilisées lors de l'entrée de marchandises dans l'OSR, se traduit par une non correspondance entre le carton standard qui entre en stock et son étiquette.

Lorsque les cartons se trouvent au niveau de l'entrée de marchandises dans l'OSR, ils ont 2 étiquettes :

- une étiquette de groupage (identification produit/lot par l'usine),
- une étiquette de réapprovisionnement.

L'étiquette de groupage est apposée sur le carton par le site de fabrication et l'étiquette réapprovisionnement, elle, est collée sur le carton dans un 2ème temps par le site de distribution, lorsqu'il est affecté à l'OSR. Cette étiquette est apposée soit :

- en automatique par le trieur,
- en manuel par un opérateur.

D'après une étude réalisée sur un mois, on observe que sur les 15207 cartons entrés en stock dans l'OSR, 14972 ont été étiquetés en automatique par le trieur soit 98% des entrées en stock dans l'OSR.

Devant ces résultats, on décide de ne prendre en compte dans la suite de notre analyse que les risques liés aux étiquetages réalisés au niveau du trieur.

L'étiquetage à ce poste se réalise de la manière suivante :

1) Le carton standard posé sur le convoyeur passe devant le trieur,
2) Un scanner scanne l'étiquette de groupage du carton et l'identifie comme attendu pour réapprovisionnement de l'OSR,
3) Une imprimante imprime et colle l'étiquette de réapprovisionnement sur l'autre côté du carton,
4) Le carton passe devant un 2ème scanner qui vérifie la cohérence entre les 2 étiquettes (groupage/réapprovisionnement),
5) Le carton part vers le poste d'entrée de marchandises pour réapprovisionnement de l'OSR.

La figure suivante illustre ce processus d'étiquetage :

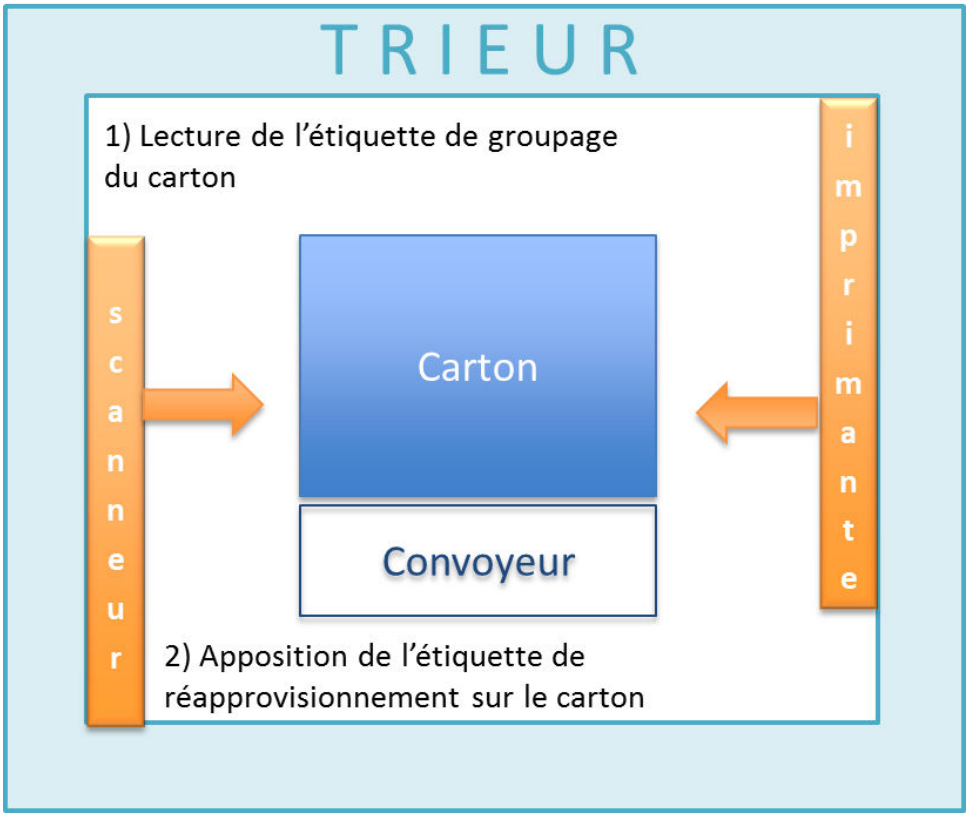

Figure 25 –Etiquetage en automatique des cartons au poste trieur

Afin de déterminer les causes possibles d'une incohérence entre l'étiquetage et le produit physique au niveau de l'entrée en stock dans l'OSR, nous avons réalisé la méthode d'analyse des « 5 pourquoi » :

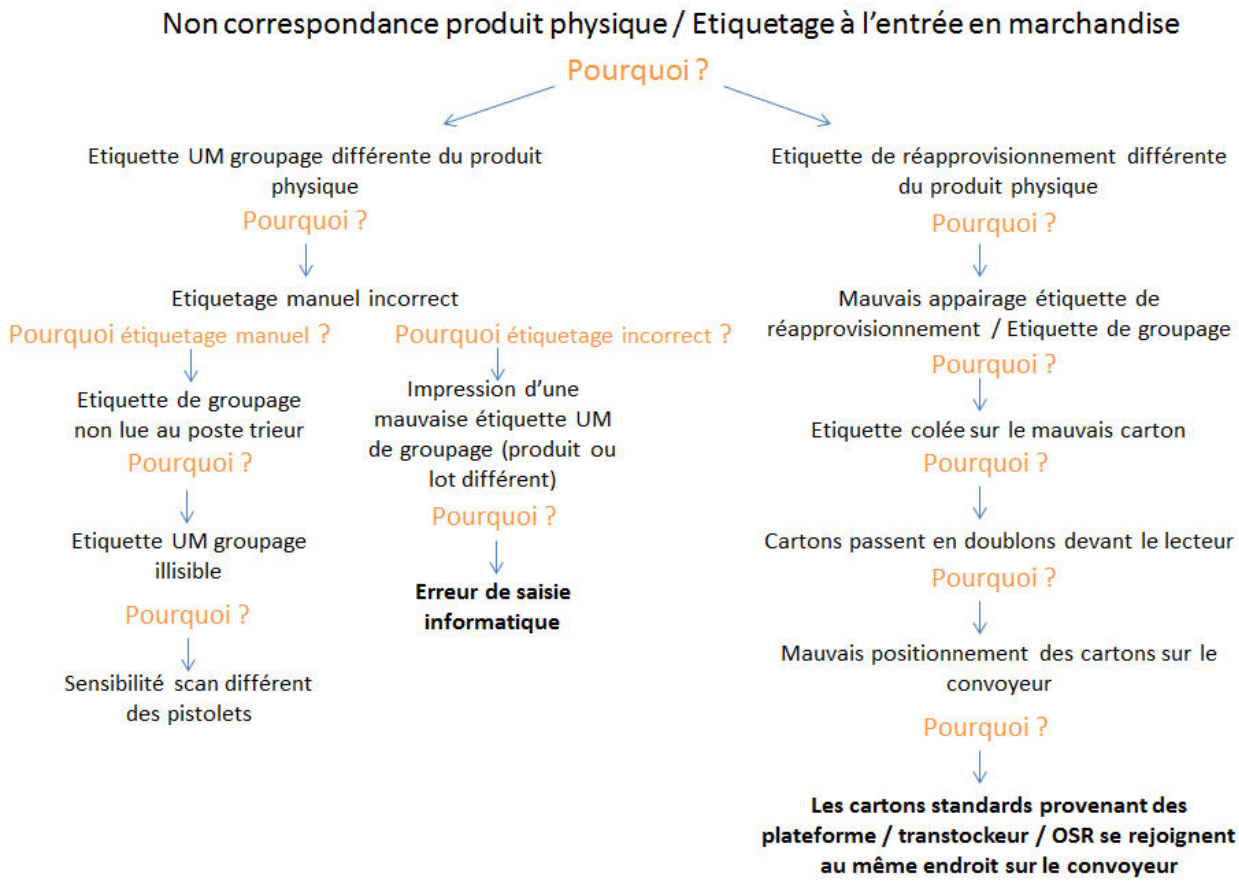

Figure 26 – 5 pourquoi

La méthode des 5 pourquoi a permis l'identification de plusieurs causes racines:

- **Cause n°1** : Etiquetage du mauvais carton au poste trieur dû à un encombrement du convoyeur.

En effet, cette méthode a mis en avant le fait que les cartons provenant des plateformes, du transtockeur et de l'OSR arrivaient tous au même endroit sur le convoyeur en direction du trieur. Les cartons entrent en collision et sont susceptibles de passer côte à côte ou

accolés l'un derrière l'autre au niveau du trieur. Ils seront identifiés par le système comme n'étant qu'un seul carton. Au niveau du trieur, le scanner va lire l'étiquette de groupage du carton N° 1 et collera l'étiquette de réapprovisionnement sur le carton N°2.

Un exemple décrit ci-dessous :

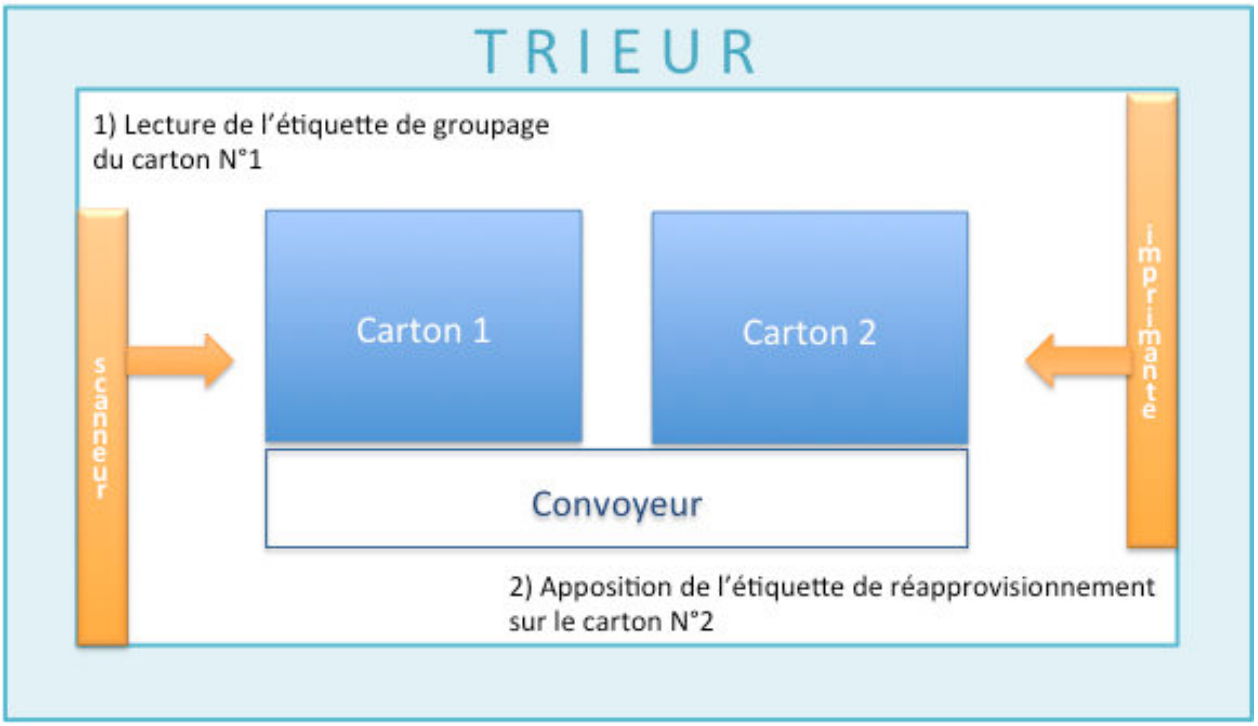

Figure 27 – Anomalie d'étiquetage en automatique des cartons au poste trieur

Afin de prévenir ces risques, on peut envisager la mise en place d'un séquenceur. Il obligerait le passage des cartons un à un au niveau du trieur et préviendrait les erreurs d'étiquetage de mauvais cartons.

- **Cause n°2** : Mauvais ré-étiquetage de cartons dû à une erreur humaine.

Nous sommes amenés à effectuer un ré-étiquetage manuel des cartons standards lorsque l'étiquette de groupage ne peut être lue par le trieur. Ceci peut se produire lorsque l'encre de l'étiquette est trop foncée ou au contraire trop claire, lorsque l'étiquette est décollée ou bien lorsqu'il y a une bavure au niveau du code barre. Dans ce cas, l'opérateur doit réaliser

un ré-étiquetage manuel du carton. Pour cela, il sélectionne le produit à ré-étiqueter d'après la base de donnée de nos produits dans le WMS. Si l'opérateur sélectionne le mauvais produit alors l'étiquette de groupage ne correspondra plus au produit physique.

Afin de prévenir ces risques, on propose de mettre en place le principe suivant : lors de réimpression d'étiquette, celle-ci ne peut se faire que par entrée du code produit puis sélection du lot. Ainsi, on évite toute erreur de type sélection du mauvais produit.

3) Bilan et résultats

Le bilan du plan d'actions établi est synthétisé dans le tableau suivant :

Risque identifié	Outils d'analyse	Mesures mises en place
Lorsque 2 opérateurs travaillent sur le poste et qu'il y a transvasement du contenu du carton : - Dépose l'étiquette de réapprovisionnement dans le mauvais bac de transvasement par opérateur N°1 - Lecture d'une l'étiquette de réapprovisionnement posée dans un mauvais bac de transvasement par opérateur N°2	Analyse 6 M	Standardisation du processus: - Apposer l'étiquette de réapprovisionnement sur le bac. + formation du personnel.
Dépose autre carton dans le plateau que celui déclaré lors de l'entrée de marchandise en stock dans l'OSR.	Analyse 6 M	Standardisation du processus: - Terminer entrées en stock avant changement d'opérateur, - Vérifier qu'il n'y ait pas d'encours à la prise du poste. + formation du personnel.
Dépose du carton du mauvais côté du plateau lorsqu'on entre 2 cartons sur le même plateau.	Analyse 6 M	Standardisation du processus: - Mise en place d'un visuel au poste de travail. + formation du personnel.
Transfert d'une mauvaise quantité d'unités dans les bacs lors d'un transvasement.	Analyse 6 M	Standardisation du processus: - 50 unités dans le 1er bac, - Unités restantes dans le 2ème bac, + formation du personnel.
Etiquette ne correspond pas au produit physique au poste d'entrée de marchandise dans l'OSR.	Analyse 6 M 5 Pourquoi	- Mise en place d'un séquenceur au niveau du convoyeur, - Ré étiquetage possible uniquement à partir du code GMID du produit. + formation du personnel

Figure 28 – Synthèse des actions mises en place sur l'analyse de risques

CONCLUSION

La réalisation de l'analyse de risques au travers d'une AMDEC a permis l'identification d'un certain nombre de risques potentiels liés au processus d'entrée de marchandises dans l'OSR et d'en évaluer notre maitrise. D'autres outils ont été utilisés en parallèle, tels que le diagramme de Pareto pour prioriser ces risques, le diagramme d'Ishikawa et les 5 pourquoi afin d'en identifier leurs causes et de définir un plan d'actions avec la mise en place de CAPA.

L'utilisation de l'analyse de risques en plus de répondre à des exigences règlementaires, permet d'acquérir une meilleure maîtrise de nos procédés. C'est un processus qui demande du temps, la mise en place d'un groupe de travail et la maitrise des outils d'analyse. Une fois achevée, elle permet de réduire le nombre de réclamations, de mieux maitriser les processus et d'améliorer la qualité du service lié au produit de notre site.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. LEEM, Recherche et développement.

http://www.leem.org. Consulté le 23.01.2016.

2. La Commission de la Transparence. HAS 11/2015.

http://www.has-sante.fr. Consulté le 02.03.2016.

3. La mise sur le marché. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

http://ansm.sante.fr. Consulté le 24/01/2016.

4. Distribution en gros. Ordre National des Pharmaciens.

http://www.ordre.pharmacien.fr. Consulté le 24.01.2016

5. La Codification du code de la santé publique.

http://www.cadredesante.com. Consulté le 15.02.2016

6. Code de la santé publique, Article L5121-5. Legifrance.

https://www.legifrance.gouv.fr. Consulté le 04.05.2016

7. Code de la santé publique, Article L5124-18. Legifrance.

https://www.legifrance.gouv.fr. Consulté le 04.04.2016.

8. Code de la santé publique, Article R5124-2. Legifrance.

https://www.legifrance.gouv.fr. Consulté le 04.04.2016.

9. Directive 2001/83/ce du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001.

http://ec.europa.eu. Consulté le 24.01.2016.

10. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011.

http://ec.europa.eu. Consulté le 04.05.2016.

11. Bonnes pratiques de distribution en gros. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

http://ansm.sante.fr. Consulté le 08.05.2016.

12. New EU GDP Guidelines (2013/C 68/01), versus, The Consultation Paper: radically different or a few minor tweaks?

http://inglasia.com. Consulté le 04.05.2016.

13. Lignes directrices du 7 mars 2013.

http://eur-lex.europa.eu. Consulté le 24.01.2016.

14. Danger, Dictionnaire de français Larousse.

http://www.larousse.fr. Consulté le 20.07.2016.

15. Risque, Dictionnaire de français Larousse.

http://www.larousse.fr. Consulté le 20.07.2016.

16. Quality risk management Q9. ICH harmonised tripartite guideline.

http://www.ich.org. Consulté le 24.01.2016.

17. Cours 2015/2016 du Professeur Tchoreloff dans le cadre du master 2 « Responsabilités et management de la qualité dans les industries de santé ».

ANNEXE 1 : AMDEC

Procédé/ Système:
Problème: Processus entrée de marchandise OSR
Préparé par: Devaud Alexa - REIGADAS Denis
Date: 19/07/2016
réactualisation

Probabilité d'Occurrence (OCC) : *fréquence (probabilité) mesurée ou estimée d'apparition de la défaillance*
Détection (DET) : *degré de détection de la défaillance, évalué en tenant compte de la performance de détection*
Risk Priority Number (RPN) : *valeur attribuée au risque en fonction de l'impact, de ses causes & des contrôles en place*
(RPN = SEV x OCC x DET) - revue d'efficacité: (PRPN = PSEV x POCC x PDET)
CDIS SAINT-LOUBES

Commentaires	Item #	**Etape du procédé** Quelle est l'étape du procédé considérée?	**Risque de défaillance** Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	**Potentiels Effets de la défaillance** Quel impact a eu / aurait cette défaillance ?	SEV	**Causes potentielles** Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	OCC	**Controles en routine** Quels sont les contrôles en place pour prévenir ou détecter soit l'origine soit la défaillance ?	DET	RPN
Un opérateur au poste										
Cas N°1: Dépôt carton standard entier sur plateau sans transvasement	1	Opérateur scanne l'étiquette de réapprovisionnement	Non lecture du CAB étiquette de réapprovisionnement	Pas d'association carton/plateau	5	Pas d'étiquette	3	Message d'erreur sur interface IHM entrée de marchandise	1	15
	1	Opérateur scanne l'étiquette de réapprovisionnement	Non lecture du CAB étiquette de réapprovisionnement	Pas d'association carton/plateau	5	Etiquette illisible (mauvaise qualité d'impression)	10	Message d'erreur sur interface IHM entrée de marchandise	1	50
	1	Opérateur scanne l'étiquette de réapprovisionnement	Non lecture du CAB étiquette de réapprovisionnement	Pas d'association carton/plateau	5	Défaillance matérielle (scanneur de lecture)	1	Message d'erreur sur interface IHM entrée de marchandise	1	5
	1	Opérateur scanne l'étiquette de réapprovisionnement	Etiquette de réapprovisionnement supportant produit attendu différent du produit physiquement présent	Prélèvement sur mauvais produit au poste de picking (même gamme de poids unitaire)	50	Défaillance organisationnelle	1	Pas de détection	5	250
	1	Opérateur scanne l'étiquette de réapprovisionnement	Etiquette de réapprovisionnement supportant produit attendu différent du produit physiquement présent	Prélèvement sur mauvais produit au poste de picking (poids unitaire différent)	50	Défaillance organisationnelle	1	Contrôle pondéral au poste de picking	1	50
	1	Opérateur scanne l'étiquette de réapprovisionnement	Produit déjà dans l'OSR	Ecart de stock GTM	10	Défaillance organisationnelle	1	Message d'erreur sur interface IHM entrée de marchandise	1	10
	2	Opérateur ouvre le carton	NA	NA	/	NA	/	NA	/	####
	3	Opérateur dépose le carton sur le plateau	Pas de dépose du carton	Plateau vide proposé au poste de picking	5	Défaillance humaine	1	Plateau vide proposé au poste de picking - opérateur réalise inventaire en cours de prélèvement	3	15
	3	Opérateur dépose le carton sur le plateau	Dépose autre carton que celui déclaré	Prélèvement sur mauvais produit au poste de picking (même gamme de poids unitaire)	50	Défaillance organisationnelle	1	Contrôle pondéral au poste de picking	5	250
	3	Opérateur dépose le carton sur le plateau	Dépose autre carton que celui déclaré	Prélèvement sur mauvais produit au poste de picking (poids unitaire différent)	50	Défaillance organisationnelle	1	Contrôle pondéral au poste de picking	1	50
	4	Opérateur valide le dépôt	Envoi du plateau sans validation (plateau poussé)	Pas d'envoi de message d'interface WES-WCS GoodsIn	5	Défaillance organisationnelle	1	Arrêt au contrôle de gabarit	1	5
	4	Opérateur valide le dépôt	Envoi du plateau sans validation (plateau poussé)	Pas d'envoi de message d'interface WES-WCS GoodsIn	5	Défaillance organisationnelle	1	Envoi plateau au poste de picking pour sorti plateau inconnu	1	5

ANNEXE 2 : DIAGRAMME DE PARETO

Causes potentielles Quelles est/sont les cause(s) possible(s) de la défaillance?	Risque de défaillance Quelle défaillance peut se produire à cette étape du procédé?	Risque	% cumulé
Défaillance organisationnelle	Transvasement: lecture étiquette de réapprovisionnement mise dans un mauvais bac	250	16%
Défaillance organisationnelle	Dépose autre carton que celui déclaré	250	33%
Défaillance organisationnelle	Transvasement: dépose étiquette de réapprovisionnement dans mauvais bac	250	49%
Défaillance organisationnelle	Etiquette de réapprovisionnement ne correspondant pas au produit	250	65%
Défaillance organisationnelle	2 cartons dans un plateau : dépose carton du mauvais coté du plateau	150	75%
Défaillance organisationnelle	Transvasement:transfert d'une mauvaise quantité d'unités	90	81%
Défaillance organisationnelle	Transvasement: Ne dépose pas l'étiquette de réapprovisionnement dans le bac	75	86%
Etiquette illisible (mauvaise qualité d'impression)	Non lecture du code à barres de l' étiquette de réapprovisionnement	50	89%
Défaillance organisationnelle	Contrôle de gabarit fonctionnel, l'opérateur pousse le plateau	30	91%
Défaillance organisationnelle	Transvasement: ne découpe pas étiquette de réapprovisionnement	25	92%
Défaillance organisationnelle	Transvasement: dépose à tord de l'étiquette de réapprovisionnement dans un bac	15	93%
Pas d'étiquette	Non lecture du code à barres de l'étiquette de réapprovisionnement	15	94%
Défaillance humaine	Ne dépose pas le carton	15	95%
Défaillance organisationnelle	Produit déjà dans l'OSR	10	96%
Défaillance matérielle (navettes, ascenseurs)	Le plateau ne rentre pas dans l'OSR	9	96%
Plateaux bloqués dans l'OSR	Le plateau n'arrive pas au poste d'entrée de marchandise	9	97%
Plus de plateau disponible	Le plateau n'arrive pas au poste d'entrée de marchandise	9	98%
Défaillance organisationnelle	Envoi du plateau sans validation (plateau poussé)	5	98%
Défaillance matérielle	Le plateau ne part pas	5	98%
Message interface WES-WCS non acquitté	Le plateau ne part pas	5	99%
Défaillance matérielle (scanneur de lecture)	Non lecture du code à barres de l'étiquette de réapprovisionnement	5	99%
Défaillance organisationnelle	Pas de scan de l'étiquette de réapprovisionnement	5	99%
Défaillance organisationnelle	Transvasement : pas de transfert dans un grand bac	5	100%
Défaillance organisationnelle	Transvasement: scan bac différent de celui demandé	5	100%
Défaillance matérielle	Contrôle de gabarit non fonctionnel	1	100%

RESUME ET MOTS CLES

Résumé :

L'industrie pharmaceutique se situe à un haut niveau de qualité dans le développement, la fabrication et la distribution des médicaments afin de satisfaire les 3 obligations incontournables de l'Autorisation de Mise sur le Marché : Efficacité – Qualité – Innocuité.

La qualité est un secteur en constante évolution, dont le but est de s'améliorer perpétuellement au travers du développement et de l'optimisation d'outils performants. La version 2014 des Bonnes Pratiques de Distribution introduit la notion de gestion du risque et des outils d'analyse de risques sont développés dans l'International conference on harmonisation Q9 « Quality risk management ».

L'objet de cette thèse est de présenter la réalisation d'une analyse de risques sur un des procédés critiques des sites de distribution. Elle se traduit par l'identification des risques potentiels de ce processus et leur origine ; l'évaluation de leur probabilité d'apparition ainsi que leur degré de gravité. Un plan d'actions préventives sera mis en place pour mieux maitriser le processus et améliorer la qualité du service lié au produit.

Mots clés

Assurance Qualité, Distribution pharmaceutique, Gestion du risque, Analyse de risque.

SERMENT

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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