



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2015**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le, 19 mai 2015 sur un sujet dédié à :

**Optimisation d'un système qualité dans  
une PME pharmaceutique**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par SENÉ Jonathan

né(e) le 23 juin 1989 à HAYANGE (57)

**Membres du Jury**

Président : Mr Philippe MAINCENT, Professeur de Pharmacie Galénique

Directeur de thèse : Mme Fabienne ROBIN, Pharmacien Responsable des Laboratoires Plasto Santé

Juges :

Mme Colette ZINUTTI, Maitre de conférences en Pharmacie Galénique,

Mr Julien PERRIN, Maitre de conférences en Hématologie biologique



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2014-2015**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Brigitte LEININGER-MULLER

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Chantal FINANCE

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Béatrice FAIVRE

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable de la filière Hôpital :**

Béatrice DEMORE

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDIAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

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

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

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

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Hygiène sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

#### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

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

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

**D'**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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





« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

# Remerciements

## **Aux membres du jury :**

Mr Philippe Maincent, pour m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse d'exercice.

Mme Fabienne Robin, pour avoir dirigé cette thèse, pour m'avoir orienté sur le choix du sujet et pour m'avoir épaulé tout au long de ce travail. Pour le temps consacré à la relecture et à l'amélioration de cette thèse.

Mme Colette Zinutti et Mr Julien Perrin pour avoir accepté de juger mon travail.

## **Aux professionnels de santé :**

Mr Génévé, Pharmacien d'Officine à Montois la Montagne qui aura répondu à mes questions au moment de choisir une profession et a sans aucun doute contribué à faire de moi un Pharmacien.

Mes Maitres de stage, Caroline Groult et Maÿliss Lahaye, pour m'avoir fait confiance et pour toutes les connaissances qu'elles m'auront apportées pendant ces stages.

A tous les autres professionnels avec qui j'ai eu l'occasion d'échanger, d'apprendre et à ceux qui m'ont fait confiance et continuent encore aujourd'hui, merci.

## **À ma famille et mes amis :**

Ma maman, pour m'avoir soutenu et encouragé pendant toutes ces années et continuer à le faire encore aujourd'hui. Je n'y serais jamais parvenu sans toi.

À Guœu et mon petit chou pour avoir toujours été là.

À Alain, Titisse, Henri et tout le reste de ma famille, pour leur soutien inconditionnel.

Loulou, pour avoir été chiante, pour m'avoir fait patienter mais aussi pour tout le bonheur que tu m'apportes et pour être toujours là pour moi. Je t'aime.

Yon, alias Yoann, alias Yovannus, alias Yvan, alias Yovann, alias Yvesss alias plein d'alias. Parce que grâce à toi et notre discussion autour d'une table en rentrant de soirée j'ai décidé de me lancer dans l'associatif et que ça a clairement changé ma vie. Aussi pour toutes nos soirées, week-end, PPC, beaucoup trop nombreux que nous aurons passé ensemble, et à toutes ces années de vie que nous avons perdue et que nous continuerons à perdre pour longtemps.

Tout le bureau de l'AAEPN 2011/2012, c'était une année riche en émotions avec vous.

Mon coloc, Pierre, pour s'être embarqué dans l'aventure pharma avec moi après le lycée, pour toutes nos parties de PES, les tonnes de pâtes dégustées, c'était génial.

Ma coloc Guich guich ! Ces 6 mois à Dijon au 21PDC ont été riches en émotions et événements ! C'était vraiment trop bien, merci pour tout !

Toute la promo du Master AQPS 2013/2014, avec une dédicace spéciale à Momo chafouiiiiin et Pradouuuuu tout beau !

Mes binômes, Chloé et Perrine, pour m'avoir supporté pendant les TP, Perrine pour avoir explosé un ballon d'acide sur ta tête (on peut en rigoler maintenant !). J'ai passé des TP super avec vous deux.

Les vieux et les plus jeunes de la corpo. Caro chorégraphe fabuleuse, Minou, Chator et les autres pour tous les bons moments passés ensemble.

Au groupe 5 pour les années passées ensemble, pour les apéros aux Berthoms. Au groupe 3, pour les soirées passées ensemble, les vacances à Moliet, à Bayonne.

Aux dijonnais, Reda mon parrain d'AG (et ma marraine Mona), Beubeu qui aime beaucoup trop les trottoirs de Gre et les sapins, Bob, fomp, Darley j'ai passé des moments formidables avec vous ! Une belle bande de tocards !

A toutes les personnes croisées pendant mes années universitaires et qui m'apprécient.  
Merci !

## Table des matières

Introduction .....	1
1ere partie : Les référentiels qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	3
I. Introduction.....	4
II. Les agences réglementaires.....	6
1. Missions.....	6
A. Publication.....	6
B. Inspections.....	7
2. Les agences.....	7
A. FDA.....	7
B. EMA.....	8
C. ANSM.....	9
III. Les textes réglementaires.....	10
1. Français.....	10
A. CSP.....	10
B. BPF.....	10
2. Européen.....	12
A. EU GMP.....	12
B. Pharmacopée européenne (7).....	12
3. Américain.....	13
A. cGMP.....	13
IV. Les ICH (8).....	15
1. Généralités.....	15
A. Historique.....	15
B. Méthodologie.....	16
2. ICH Q8.....	16
A. Buts.....	16
B. Les clefs.....	17
C. Avantages.....	17
3. ICH Q9.....	18
A. Buts.....	18
B. Les clefs.....	18
C. Avantages.....	19
4. ICH Q10.....	20
A. Buts.....	20
B. Clefs.....	20
C. Avantages.....	21
2 <sup>ème</sup> partie : système qualité dans une PME.....	22

I.	Système qualité .....	23
1.	Vu par l'ICH Q10.....	23
A.	Généralités .....	23
B.	Surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit.....	24
C.	Actions préventives et correctrices .....	24
D.	Maîtrise des changements.....	25
E.	Revue de Direction .....	26
2.	Vu par la FDA (9).....	27
A.	Généralités .....	27
B.	Implication de la Direction.....	28
C.	Ressources.....	31
D.	Fabrication.....	33
E.	Evaluation des activités .....	38
3.	Vu par les BPF.....	40
A.	Principe.....	40
B.	Les points du SQ .....	41
II.	Les outils du système qualité (10) (11).....	44
1.	Méthodes qualité .....	44
A.	Pour analyser un fonctionnement .....	44
B.	Pour analyser un dysfonctionnement.....	46
C.	Pour améliorer un fonctionnement .....	48
2.	Outils principaux .....	51
A.	Brainstorming.....	51
B.	QQOQCCP.....	51
C.	Diagramme de flux .....	52
D.	Questionnaire.....	52
E.	Vote pondéré.....	53
F.	Matrice multi-critères.....	53
3.	Outils spécifiques.....	53
A.	Diagramme d'Ishikawa .....	54
B.	5 Pourquoi .....	54
C.	Arbre des causes et conséquences .....	55
III.	Freins et risques du système qualité.....	56
1.	Direction non impliquée .....	56
2.	Personnel non impliqué .....	57
3.	Qualité vue comme une exigence .....	57
4.	Coût de la qualité.....	58
IV.	Pharmacien Responsable .....	59

1. Définition (12) .....	59
2. Fonctions .....	59
3. Compétences (13) .....	60
3eme partie : MISE en pratique de l'optimisation d'un système qualité dans une PME pharmaceutique.....	62
I. Les PME pharmaceutiques .....	63
1. Définition .....	63
2. Contexte socio-économique (16) .....	63
II. Principes de l'optimisation d'un système qualité .....	64
1. Simplification.....	64
2. Les risques maîtrisés .....	64
3. Répartir les tâches.....	65
III. Manuel Qualité.....	67
1. Utilisation .....	67
2. Optimisation .....	67
IV. Documentation.....	70
1. Système documentaire .....	70
2. Optimisation .....	72
V. Formation .....	74
1. Optimisation .....	75
VI. Feuilles de calcul Excel .....	77
1. Utilisation .....	77
2. Système de validation .....	77
3. Optimisation .....	79
VII. Gestion des fournisseurs.....	81
1. Utilisation .....	81
2. Optimisation .....	82
Châpitre IV : Conclusion .....	84
Conclusion .....	85
Bibliographie.....	86

## **Table des figures**

Figure 1 : Chapitres principaux des BPF .....	11
Figure 2 : Evolution des paramètres du dossier de lot dans le design space .....	17
Figure 3 : Processus de gestion du risque .....	19
Figure 4 : Modèle de système qualité .....	21
Figure 5 : Modèle 6 systèmes .....	28
Figure 6 : Représentation d'un processus .....	44
Figure 7 : Grandes lignes de la MSP .....	49
Figure 8 : Diagramme d'Ishikawa .....	54
Figure 9 : Arbre des causes et conséquences .....	55
Figure 10 : Représentation d'une cartographie des processus .....	68
Figure 11 : Cycle de vie d'un document .....	72
Figure 12 : Cycle de formation .....	74
Figure 13 : Modèle de validation d'une feuille de calcul .....	78
Figure 14 : Exemple 1a feuille de calcul .....	79
Figure 15 : Exemple 1b feuille de calcul .....	80
Figure 16 : Processus de gestion des fournisseurs .....	81

## **Table des tableaux**

Tableau 1 : Spécifications en fonction du procédé.....	18
Tableau 2: Utilisation des outils d'analyse de risques .....	46
Tableau 3 : Représentation de la roue de Deming.....	49
Tableau 4 : QQQCCP .....	51
Tableau 5 : Symboles des diagrammes de flux .....	52
Tableau 6 : Exemple de matrice multi-critères.....	53
Tableau 7 : Optimiser un système qualité vers la limite.....	65
Tableau 8 : Comparaison des fiches processus .....	68
Tableau 9 : Pyramide documentaire .....	70
Tableau 10 : Nature de la matière fournie .....	82
Tableau 11 : Déviations liées au fournisseur .....	82
Tableau 12 : Activités sous-traitées au fournisseur .....	82
Tableau 13 : Connaissance du fournisseur .....	82



## **Liste des abréviations :**

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Coorrective Action and Preventive Action

CFR : Code of Federal Regulations

CSP : Code de la Santé Publique

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

GED : Gestion Électronique des Documents

GMP : Good Manufacturing Practice

ICH : International Conference of Harmonisation

IPC : In Process Control

ISO : International Organisation for Standardization

MHW : Ministry of Health, Labour, and Welfare

MSP : Maitrise Statistique des Procédés

OOS : Out Of Specification

PME : Petite et Moyenne Entreprise

## Introduction

Le monde industriel d'aujourd'hui est soumis à de nombreux besoins imposés par une société de mondialisation et d'échanges.

Tel que son nom l'indique, l'industrie pharmaceutique possède un côté industriel. Comme toute entreprise elle a un enjeu économique et a comme fonction principale la production de biens, de services. Ces entreprises, de tailles variables, allant de la start-up composée de seulement quelques collaborateurs à l'entreprise internationale embauchant plus de 100 000 employés sont soumises aux mêmes besoins de rentabilité, de bénéfices pour pouvoir exister et se développer.

Elle possède également un second côté, pharmaceutique, avec la production de médicaments : produits à visée thérapeutique pour l'Homme ou l'animal. De ce fait la production de médicaments est soumise à de nombreuses réglementations et est sous la surveillance étroite des Agences Réglementaires pour assurer une qualité suffisante du produit. Pour gérer, maintenir et accroître le niveau de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité efficace et optimisé permettant ainsi d'assurer l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché.

L'industrie pharmaceutique se mêle donc entre le besoin de bénéfice et de rentabilité nécessaire à la recherche, au développement de nouveaux médicaments ainsi qu'à la gestion globale d'une entreprise mais aussi à cette obligation de qualité d'un produit complexe, destiné directement à l'Homme ou l'animal et dont la non-qualité peut occasionner de graves conséquences.

Ce système qualité encadré par des textes réglementaires est identique pour tous les acteurs du monde pharmaceutique. Un laboratoire à taille humaine produisant des médicaments aura les mêmes impératifs et obligations qu'un laboratoire international. Il est donc nécessaire pour les laboratoires avec un nombre d'employés restreint d'optimiser leur système qualité pour qu'il puisse être géré tout aussi efficacement, malgré la complexité des processus et organisations, que dans un grand laboratoire international.

L'objectif de cette thèse est donc de répondre à la problématique suivante : Comment les petites et moyennes entreprises (PME) qui éprouvent le besoin de se structurer pour pérenniser leur activité et leur avenir peuvent-elles faire tout en étant confrontées à l'insuffisance de leurs ressources humaines et leurs finances ? Un moyen de se structurer tout en économisant ces ressources serait d'optimiser les systèmes existants et particulièrement le système qualité de l'entreprise.

Afin de répondre à notre problématique nous détaillerons dans une première partie les référentiels qualité dans l'industrie pharmaceutique, dans une deuxième partie nous définirons les systèmes qualités et outils qualités utilisés par les industriels. Pour finir, nous étudierons dans une troisième partie l'optimisation d'un système qualité par des concepts généraux ainsi que des exemples pratiques dans une PME pharmaceutique.

---

1ERE PARTIE : LES REFERENTIELS QUALITE  
DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

---

## I. Introduction

La notion de Qualité peut être trouvée dès l'Antiquité au sein de la civilisation égyptienne par le contrôle du travail des tailleurs de pierre par des inspecteurs indépendants et de manière plus concrète au Moyen-Âge avec l'inspection du travail des apprentis artisans par les « Maîtres-artisans », évaluant la qualité du produit construit afin d'assurer la satisfaction du client final.

Le concept de Qualité n'apparaît que plus tardivement, après la révolution industrielle, dans les années 1920 lors de l'industrialisation de masse.

Le premier service dédié à la Qualité au sein d'une entreprise est créé en 1924 chez Bell Telephone, aux États-Unis sous la direction de W. Shewart. Shewart, ingénieur statisticien, proposa un contrôle organisé des produits et services. Il posa les bases de la maîtrise statistique des procédés (MSP).

Avec le développement industriel croissant, l'augmentation des cadences de production, notamment pendant la seconde guerre mondiale, on passe petit à petit d'une qualité contrôlée à posteriori à une qualité du procédé de fabrication qui permet de garantir une fabrication de qualité en contrôlant un échantillon représentatif de la production.

Au sortir de la seconde guerre mondiale le Japon entama une révolution dans la prise en charge de la Qualité au sein de l'entreprise. Avec l'aide d'experts américains comme Deming le Japon amorça le principe de Qualité Totale ou TQM (Total Quality Management). Le TQM implique la participation de toute l'entreprise dans la qualité et plus seulement les aspects de production. On établit une vraie politique qualité par l'entreprise et on vise à satisfaire le client.

Cette vision de la Qualité va rester inhérente au Japon jusque dans les années 70 et la crise économique qui va profiter au Japon, avec des produits de meilleures qualités et moins chers. Ce principe va donc s'étendre aux industries occidentales.

Ce principe de qualité totale étendue internationalement va pousser les principaux industrialisés à uniformiser leurs normes. Ces pays vont se regrouper sous l'ISO (International Organisation for Standardization). C'est ainsi qu'en 1987 les normes ISO 9000 consacrées à l'organisation de l'Assurance Qualité et à son management naissent.

L'industrie pharmaceutique suit les mêmes évolutions qualité que les autres industries. Néanmoins elle doit considérer l'implication des gouvernements qui souhaitent assurer la sécurité sanitaire, l'efficacité, la qualité et le bon usage d'un produit, le médicament, destiné à l'Homme. Implication via des agences : la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis, le MHW (Ministry of Health, Labour, and Welfare) au Japon et l'EMA (European Medicines Agency) pour l'Europe pour ne citer que les 3 principales agences mondiales. Ce sont ces 3 agences qui vont être moteur d'une uniformisation des exigences réglementaires sous l'égide de l'ICH (International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) notamment une harmonisation du système qualité de l'industrie pharmaceutique par la parution de l'ICH Q10.

## II. Les agences réglementaires

Le médicament et plus globalement les produits commercialisés par les industries pharmaceutiques ont un enjeu de santé publique très important. Les scandales qui se sont succédés au fil des années dans l'utilisation de ces produits ont fait prendre conscience aux plus hautes autorités de l'Etat de l'importance d'encadrer la qualité, l'utilisation de ces produits.

Pour encadrer et contrôler ces produits, les gouvernements de nombreux pays ont créés leurs agences nationales, ayant comme missions d'assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit et donc de garantir la sécurité du patient.

### 1. Missions

La principale mission des agences réglementaires est de garantir la sécurité des produits de santé destinés à l'Homme. Pour réaliser cette mission les agences évaluent la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces produits de santé en effectuant des inspections sur les sites fabricants. Les sites sont inspectés en opposant le système qualité interne aux bases réglementaires publiées par les agences.

#### A. Publication

Les agences réglementaires ont pour importante mission d'informer les professionnels de santé, le public, la presse de toute l'actualité et les évolutions concernant les produits de santé. Elles publient donc de nombreux textes permettant d'encadrer la fabrication des produits de santé et ainsi de garantir la sécurité des patients.

Les agences éditent notamment les textes réglementaires sur lesquels se basent les inspections : les GMP (Good Manufacturing Practice). Les GMP publiées par les agences réglementaires de la FDA, des pays européens et de la Commission Européenne sont principalement identiques.

Les agences publient également sur de nombreux sujets tels que des rapports d'inspection, des notes d'information concernant des événements qualité relatifs aux produits de santé, des aides aux patients ou aux professionnels de santé. Ce sont principalement des textes d'intérêt de Santé Publique et consultables par tous.

Elles publient également des rapports de groupes de travail ou de commission et font aussi le relais de publications émises par les autres agences.

## B. Inspections

Un des rôles majeur des agences est donc de garantir la sécurité du patient. Un des moyens mis en œuvre par les agences pour réaliser cette mission est la réalisation d'inspections. Ces inspections ont pour but de mesurer et vérifier le niveau du système qualité du site inspecté.

Le niveau que doit posséder le site pour répondre aux exigences de l'agence est identique pour tous, ce niveau étant établi par les textes réglementaires en vigueur dans le pays.

Tous les acteurs du cycle de vie d'un produit de santé sont donc concernés de la même manière par l'évaluation de leur système qualité, peu importe leur taille, ancienneté ou moyens.

Cependant on peut noter que certaines agences, comme l'ANSM, ciblent leurs inspections en fonction du risque évalué pour l'entreprise. L'ANSM exerçait déjà cette méthode pour le domaine des matières premières mais va étendre ce principe à tout le domaine pharmaceutique.

### 2. Les agences

Des agences réglementaires de santé sont présentes dans la majorité des pays du monde. On peut notamment citer parmi les plus importantes : la FDA aux Etats-Unis, le MHW au Japon, l'EMA pour l'Europe liée aux agences nationales d'une Europe élargie (Union Européenne, Islande, Norvège) (1), l'ANVISA au Brésil,...

Chaque agence doit répondre des textes législatifs en vigueur dans son pays.

#### A. FDA

La FDA est l'agence américaine du médicament. Elle inclut également la commercialisation des denrées alimentaires.

La FDA trouve sa source en 1906 par la publication du Food and Drugs Act, loi fédérale visant à protéger les consommateurs contre des denrées dénaturées ou portant un étiquetage mensonger. La FDA trouvera son nom en 1930 et obtiendra son autorité par la publication du Federal Food, Drug, and Cosmetic Act en 1938 suite à un drame survenu après la commercialisation de l'élixir sulfanilamide qui contenait comme solvant du diéthylène glycol et qui aura tué plus de 100 personnes (4).



La FDA autorise la commercialisation des produits de santé sur le territoire américain, cependant, cette agence n'a pas l'autorité nécessaire pour retirer un médicament du marché.

De la même manière que l'ANSM publie les BPF, la FDA publie les cGMP (current Good Manufacturing Practice) qui sont incluses dans le 21 CFR (Code of Federal Regulations) sous les parties 210 et 211.

La FDA publie également des Guidelines ou Guidance pour l'industrie pharmaceutique et qui apportent le point de vue de la FDA sur des sujets précis. Ces guidelines n'apportent aucune obligation pour les industries pharmaceutiques mais des recommandations pratiques qui permettent de répondre facilement aux obligations réglementaires de la FDA. Une approche alternative aux Guidelines peut être utilisée par les industriels mais celle-ci doit satisfaire les exigences réglementaires de la même façon.

## B. EMA

L'EMA est l'agence européenne de régulation du médicament. C'est une agence communautaire créée en 1995. Son autorité s'exerce donc sur toutes les agences nationales des pays membres de l'Union Européenne, y compris celles de l'Islande, du Lichtenstein et de la Norvège.

L'agence européenne émet des conseils concernant l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des produits médicaux concernés par son champ d'action. L'EMA s'occupe notamment de l'enregistrement des produits concernés par la procédure d'enregistrement centralisée. Cette procédure permet le dépôt d'un dossier d'enregistrement à l'EMA pour l'obtention d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) européenne permettant la commercialisation du produit de santé dans tous les pays de l'EMA (3).

Cette procédure centralisée est obligatoire pour :

- Les produits issus de la biotechnologie,
- Les nouveaux traitements du SIDA, du diabète, des cancers et des maladies neurodégénératives, des maladies auto-immunes et virales,
- Les produits orphelins.

Elle est optionnelle pour :

- Les nouveaux principes actifs,
- Les innovations thérapeutiques, scientifiques et techniques significatives,
- Les produits présentant un intérêt pan-européen,
- Les génériques des produits autorisés par la procédure centralisée.

### C. ANSM

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) est l'organisme public français en charge de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. L'ANSM s'est substituée à l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) le 1<sup>er</sup> mai 2012 suite au renforcement des moyens, des missions et des pouvoirs accordés à l'agence par la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 (2) consécutif à « l'affaire du Médiateur ».

L'une des missions importantes de l'ANSM concernant la mise en place d'un système qualité est la publication des Bonnes Pratiques de Fabrication, texte issu d'une traduction des BPF européennes pour la majorité des informations.

L'ANSM délivre également les autorisations d'ouverture d'établissement.

### III. Les textes réglementaires

Ce sont des textes ayant une valeur réglementaire permettant, entre autre, d'encadrer la Qualité au sein des industries pharmaceutiques.

#### 1. Français

##### A. CSP

Le Code de la Santé Publique (CSP) est un code regroupant des textes législatifs qui concernent le domaine de la santé publique en France.

Ce code, créé en 1953, décrit notamment les professions de Santé ainsi que les droits des produits de santé. Cet ensemble de texte constitue donc une base réglementaire dans le droit français concernant le médicament et l'industrie pharmaceutique.

Certains articles du CSP concernent la description des rôles des Pharmaciens dans l'industrie pharmaceutique. On y trouve également des articles à propos de la qualité des produits et matières utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

On peut également citer comme article d'importance pour l'industrie pharmaceutique l'article L601 du CSP qui spécifie le caractère obligatoire de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'EMA ou l'ANSM pour la commercialisation des médicaments.

##### B. BPF

Le texte réglementaire, opposable lors des inspections ANSM en France est les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Les BPF sont une traduction des EU-GMP. La première publication des BPF date de 1978, la version actuellement en vigueur est la version 2014/1 parue en mars 2014 (5).

Les BPF sont donc une exigence réglementaire puisque publiée par l'ANSM mais également un élément important dans la stratégie industrielle puisqu'elles permettent de diminuer les coûts liés à la non-qualité. Les BPF sont un élément clef de l'assurance qualité car elles permettent de garantir que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptés à leur emploi.

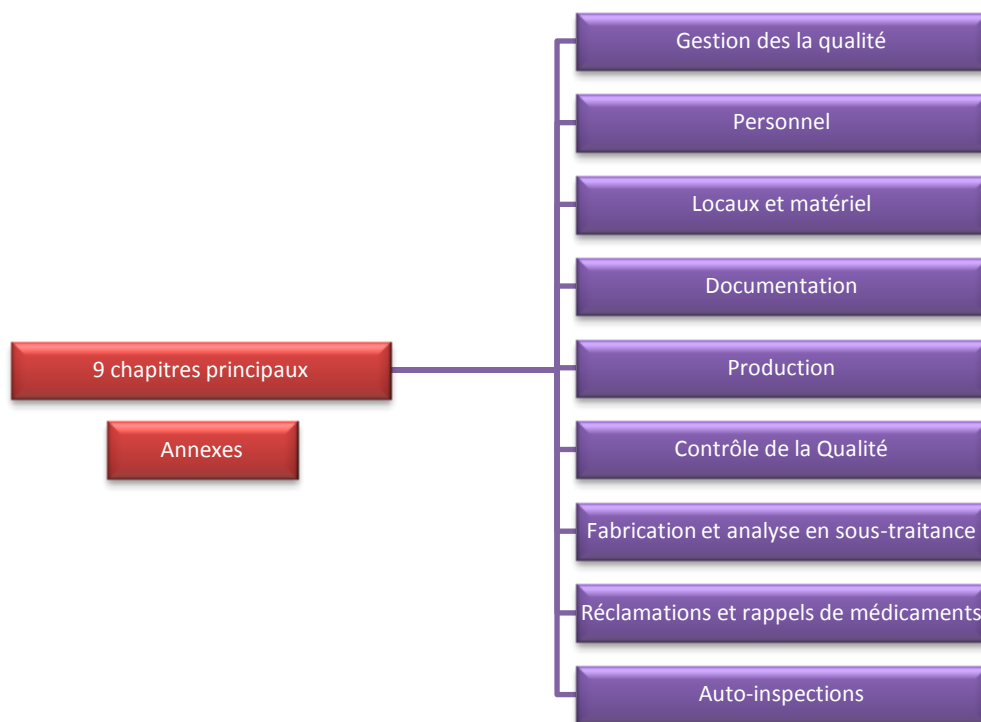
Les BPF donnent des objectifs à atteindre en termes de qualité mais elles ne donnent pas les moyens de les atteindre. Ces moyens sont laissés à l'appréciation des industriels.

On a donc une homogénéité imposée du niveau de qualité à atteindre mais une hétérogénéité des moyens mis en place pour atteindre ce niveau.

Les BPF sont composées de 3 parties :

- Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain,
- Les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments,
- Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.

La première partie concernant la fabrication des médicaments est composée de 9 parties :



**FIGURE 1 : Chapitres principaux des BPF**

On peut également ajouter 19 lignes directrices qui viennent compléter ces chapitres.

## 2. Européen

### A. EU GMP

EU GMP constituent le guide communautaire des BPF. Les bonnes pratiques paraissent au niveau européen puis adoption du texte dans la législation de chaque état membre par décret.

La législation du secteur pharmaceutique au niveau européen est regroupée sous la dénomination Eudralex et est divisée en 10 volumes. 2 volumes sont consacrés à la législation pharmaceutique en Europe pour les produits médicaux à usage humain et pour les produits médicaux à usage vétérinaire. Les 8 autres volumes sont constitués de lignes directrices concernant des domaines variés du secteur pharmaceutique comme les essais cliniques ou la pharmacovigilance.

Le Volume 4 « *Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use* » est la ligne directrice des bonnes pratiques de fabrication des produits médicaux à usage humain et vétérinaire, prévu par la directive 91/356/EEC et amendée par la directive 2003/94/EC pour les produits à usage humain et amendé par la directive 81/412/EEC pour les produits à usage animal. (6)

Les BPF étant un transfert en droit français des EU GMP, l'organisation de ces dernières est presque identique à celle décrite dans le chapitre précédent concernant les BPF.

### B. Pharmacopée européenne (7)

La pharmacopée européenne est un recueil de standards concernant le contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques et des produits entrant dans leur composition.

Elle concerne la composition qualitative et quantitative et les tests à réaliser sur les différentes formes pharmaceutiques, les matières premières utilisées dans la production de médicaments ainsi que les intermédiaires de synthèse. Les textes concernant les formes pharmaceutiques ou les matières premières sont appelées « monographies » et imposent un standard de qualité qui doit être respecté par les états signataires de la convention relative à l'élaboration de la pharmacopée européenne.

La Direction Européenne de la Qualité du Médicament & des Soins de Santé (DEQM) sert de support à l'élaboration de la Pharmacopée Européenne mais l'instance qui dirige la Pharmacopée Européenne est la Commission européenne de la Pharmacopée. Elle décide du programme de travail, constitue les groupes d'expert, adopte les monographies

Actuellement la 8<sup>ème</sup> version de la Pharmacopée Européenne est en vigueur, depuis janvier 2014.

La Pharmacopée est organisée en 2 volumes complétés par 8 suppléments. Elle contient 2224 monographies, 345 chapitres généraux et 2500 descriptions de réactifs.

Dans les entreprises pharmaceutiques la Pharmacopée Européenne est notamment utilisée dans les services de Contrôle Qualité. En effet, elle sert de base pour la mise en place des contrôles sur les matières utilisées dans l'entreprise pour la fabrication des produits pharmaceutiques et référencées dans la Pharmacopée ou pour la mise en place des contrôles sur les produits finis, c'est-à-dire le produit pharmaceutique destiné à la vente.

### 3. Américain

#### A. cGMP

Le texte réglementaire, faisant foi lors des inspections réalisées par la FDA, est les cGMP.

Elles sont regroupées en 2 grandes parties :

- Part 210 : « *Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs ; general* »,
- Part 211 : « *Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals* ».

La partie 210 regroupe les généralités des GMP comme leur statut, leur applicabilité ou encore des définitions.

La partie 211 est composée de 11 sous-parties de A à K :

- A. Généralités,
- B. Organisation et personnel,
- C. Bâtiments et aménagements,
- D. Equipements,
- E. Contrôle des composants et moyens de stockage des produits,
- F. Production et contrôle en cours de production,
- G. Articles de conditionnement et étiquetage,
- H. Stockage et distribution,
- I. Contrôle de laboratoire,
- J. Enregistrements et rapports,
- K. Retour et rappel.

On peut donc remarquer une certaine ressemblance avec l'organisation des chapitres des EU GMP et des BPF. En effet, les objectifs à atteindre pour les éléments critiques pouvant influencer sur la qualité des produits (locaux, équipements, matières, procédés,...) sont les mêmes, indépendamment de la zone géographique dans laquelle sont fabriqués les médicaments.

## IV. Les ICH (8)

### 1. Généralités

Les ICH constituent un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain. Il a pour objectif de développer les règles communes au niveau des 3 régions mondiales : Union Européenne, Etats-Unis, Japon.

Aujourd'hui, en plus de ces 3 régions, le Canada et la Suisse sont des parties intégrantes des ICH aussi bien que des groupements d'industries du secteur pharmaceutique comme pour :

- L'Europe : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA),
- Le Japon : Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA),
- Les USA : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA).

Ces règles peuvent aussi s'appliquer aux pays et organisations ayant le rang d'observateurs comme l'OMS, l'Australie, la Chine, le Brésil, et la Russie entre autre.

#### A. Historique

Le processus ICH est né en 1990 à l'occasion de réunion entre autorités compétentes et représentants de l'industrie. Il s'agissait d'accroître le degré d'harmonisation internationale pour obtenir des médicaments ayant une bonne qualité, avec des niveaux de sécurité et d'efficacité satisfaisant, enregistrés de la façon la plus efficace et à des coûts raisonnables.

Lors du premier comité de l'ICH furent décidés les 3 grands domaines d'application des ICH :

- La qualité avec l'adoption de documents relatifs à l'Assurance Qualité chimique et pharmaceutique,
- La sécurité avec l'adoption de documents relatifs aux études précliniques *in vivo* et *in vitro*,
- L'efficacité avec l'adoption de documents relatifs aux études cliniques chez l'Homme.

On peut aujourd'hui rajouter un quatrième domaine, un champ dit multidisciplinaire avec l'adoption de documents relatifs à la terminologie médicale ou encore relatif au CTD (Common Technical Document, une partie importante du dépôt d'un dossier d'AMM).



## B. Méthodologie

L'initiative d'un nouveau document correspond à des règles d'élaboration précises.

Il convient en premier lieu de déterminer si les actions d'harmonisation entrent dans des catégories particulières comme l'apparition d'un nouveau type de médicament ou encore une absence d'harmonisation dans un domaine précis.

Si l'action d'harmonisation entre dans une catégorie et après discussion, si l'initiative est approuvée par un comité de pilotage il revient à la partie ayant émis l'initiative de ce texte de proposer un « concept paper ».

Le « concept paper » est destiné à présenter :

- La proposition d'harmonisation,
- Les résultats attendus en incluant les bénéfices financiers escomptés,
- Le calendrier d'actions,
- Les noms pour mettre en place un groupe de travail d'experts comprenant à la fois des membres issus de chaque partie de la structure ICH (experts de chaque région et de l'industrie pharmaceutique).

Un rapporteur est également désigné. Le groupe de travail élabore ensuite le document qui sera signé par chacune des parties quand un consensus sera trouvé.

## 2. ICH Q8

### A. Buts

Ce texte en vigueur depuis mai 2006 donne des principes pour concevoir un produit de qualité.

Ses principaux buts sont :

- De montrer que la qualité du produit et la performance sont assurés par des procédés efficaces et introduit le concept de « Qualification by Design » (QbD),
- De fixer les spécifications des produits par la compréhension des facteurs de formulation ou de fabrication qui sont susceptibles d'avoir une influence sur la qualité du produit fini, et non par ce que l'on est capable d'obtenir.

Cette approche basée sur le processus de fabrication pour l'obtention d'un produit de qualité permet d'identifier comment les facteurs importants de qualité d'un produit pharmaceutique sont influencés par la mise en œuvre du process de fabrication.

## B. Les clefs

On va commencer par définir les attributs qualité critiques du produit. Un attribut qualité critique est une propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit demeurer dans, ou respecter des limites pour assurer le niveau de qualité requis pour le produit. Par exemple : teneur, dissolution, viscosité...

Ces attributs servent de base pour la rédaction des spécifications.

On définit ensuite des attributs critiques de formulation du produit de la même manière.

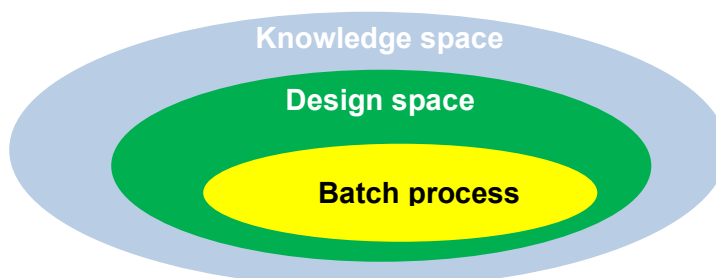
Ensuite se déroule une phase d'identification des paramètres critiques du procédé. Il s'agit d'un paramètre dont la variabilité aura une influence directe sur un attribut qualité et qui de ce fait nécessite d'être étroitement contrôlé pour que le procédé de fabrication conduise bien au niveau de qualité attendu.

Ainsi ICH Q8 permet de relier les différents paramètres/attributs entre eux pour remplacer la notion de spécifications individuelles des paramètres de fabrication par la notion de « design space » permettant ainsi une flexibilité plus importante du système après justification.

On peut voir un exemple de ce « design space » en page 23 de l'ICH Q8.

## C. Avantages

Les paramètres critiques du dossier de lot (qui permettent la commercialisation d'un lot de médicament) ne sont pas enregistrés de manière fixe mais peuvent évoluer à l'intérieur du « design space ».



**Figure 2 : Evolution des paramètres du dossier de lot dans le design space**

Cela permet une flexibilité dans le procédé de fabrication tout en conservant une qualité du produit fini qui soit constante. Cette flexibilité n'est pas présente dans une approche traditionnelle du procédé de fabrication.

Tableau 1 : Spécifications en fonction du procédé

	Procédé traditionnel	Procédé du Q8
Matières premières	Variable	Variable
Paramètres process	Fixe	Variable
Produit fini	Variable	Fixe

Ainsi, avoir des valeurs dans les dossiers de lots qui varient à l'intérieur du design space n'est pas considéré comme une variation.

ICH Q8 permet donc de s'inscrire dans une démarche d'amélioration de la qualité par le process de formulation et de fabrication des médicaments.

### 3. ICH Q9

#### A. Buts

Ce texte en vigueur depuis mars 2008 en Europe porte sur le management du risque qualité. Son but principal est d'aboutir à un produit de meilleure qualité par la maîtrise continue du risque.

ICH Q9 décrit le management du risque et donne des exemples d'outils possibles pour cette évaluation du risque. Cette évaluation peut être prospective, pour mesurer les risques qu'il est possible de rencontrer et les corriger ou réactive.

On peut retenir 2 grandes principes de l'évaluation du risque apportés par ICH Q9 :

- L'évaluation du risque est basée sur la connaissance scientifique et doit assurer la sécurité du patient,
- La gestion du risque doit être définie à un niveau approprié au risque.

#### B. Les clefs

ICH Q9 apporte une approche globale dans la gestion du risque comprenant 3 grandes étapes :

- La mesure des risques,
- La maîtrise des risques,

- Une revue des risques.

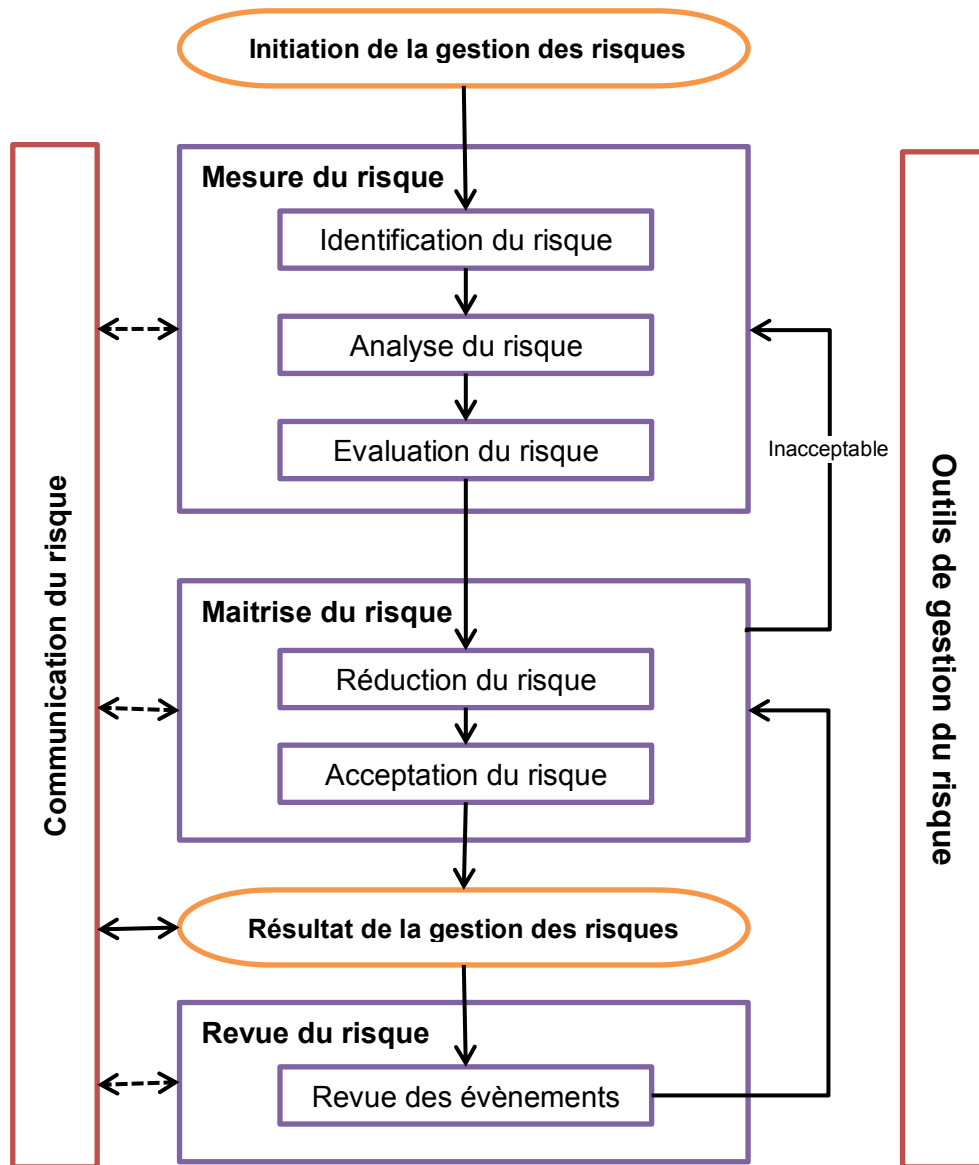


Figure 3 : Processus de gestion du risque

### C. Avantages

Les avantages de l'ICH Q9 sont qu'il permet :

- D'apporter une approche générale de la gestion du risque Qualité,
- De proposer des principes, des exemples d'outils qui peuvent être appliqués à tous les aspects de la qualité du produit, tout au long de la vie du produit,
- Accroît la confiance réciproque entre les autorités et l'industrie. En effet, ICH Q9 est applicable par l'industrie mais également par les autorités.

## 4. ICH Q10

### A. Buts

Le texte ICH Q10 propose un système de management permettant d'orienter et de contrôler une société pharmaceutique en matière de qualité.

Il introduit formellement plusieurs principes connus de l'Assurance Qualité comme l'amélioration continue, l'engagement de la Direction dans le système Qualité, la maîtrise des modifications, la maîtrise des connaissances et d'une manière plus large la gestion de la Qualité.

L'ICH Q10 s'applique à l'ensemble du cycle de vie des produits :

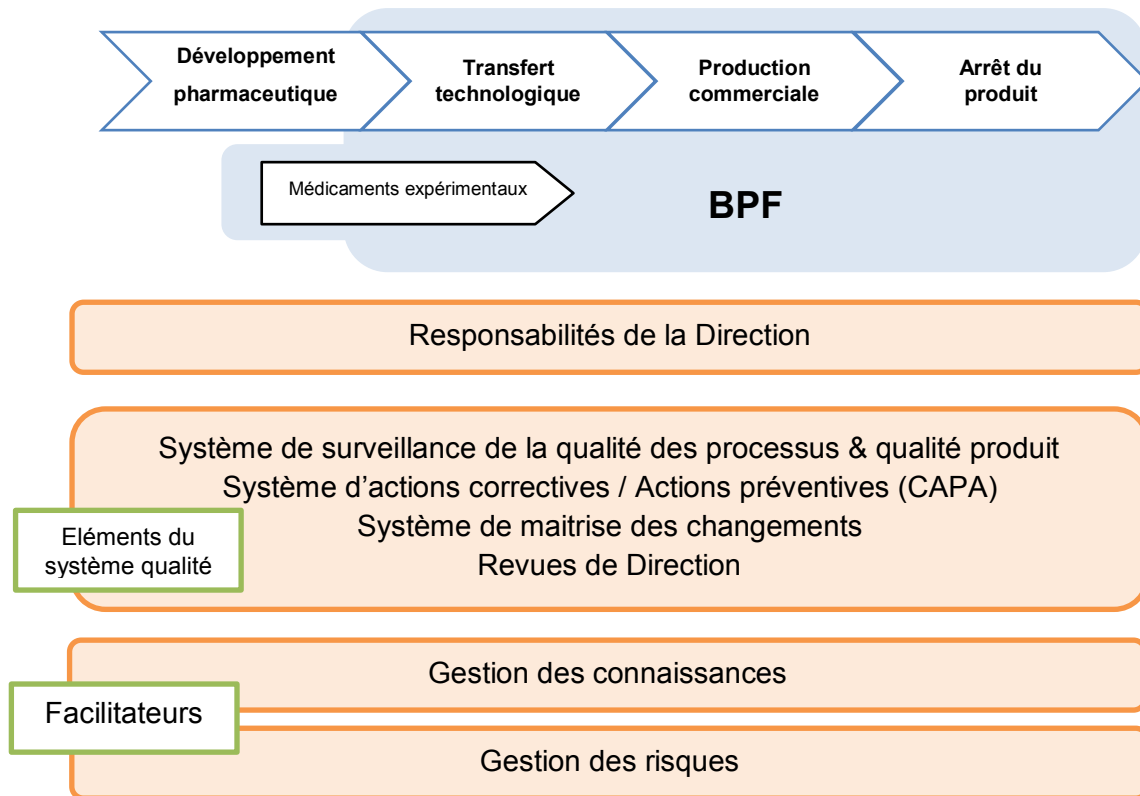
- Développement produit,
- Transfert de technologie : pour les nouveaux produits, à l'intérieur ou entre sites de fabrication,
- Fabrication : Approvisionnements, équipements, locaux, contrôle qualité, assurance qualité, libération, stockage, distribution,
- Arrêt du produit : Conservation et archive des documents, des échantillons, surveillance des produits.

On remarque donc que l'ICH Q10 va plus loin que les BPF qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit.

### B. Clefs

ICH Q10 apporte plusieurs outils pour manager la qualité globale d'une entreprise :

- « Knowledge management » : la gestion des connaissances acquises au cours du cycle de vie d'un produit et de l'évolution de l'art,
- Gestion du risque,
- Manuel Qualité,
- Engagement de la Direction,
- Amélioration continue : de la qualité produit, du processus de fabrication, du système qualité global.



**Figure 4 : Modèle de système qualité**

### C. Avantages

ICH Q10 promeut la qualité dans toute l'organisation de l'entreprise et le cycle de vie du produit.

ICH Q10 apporte des avantages pour le patient, l'industriel et la production par :

- Un meilleur transfert technologique,
- Un meilleur contrôle et surveillance des process,
- La facilité des changements,
- La diminution des non-conformités et des investigations,
- Approche proactive.

---

2<sup>EME</sup> PARTIE : SYSTEME QUALITE DANS UNE  
PME

---

## I. Système qualité

### 1. Vu par l'ICH Q10

#### A. Généralités

Le système qualité proposé par l'ICH Q10 est principalement basé sur les concepts apportés par les normes ISO qui étaient déjà en place lors de la gestation de l'ICH Q10. Il permet un maillage de la qualité bien plus étroit qu'auparavant.

Le système qualité proposé par l'ICH Q10 peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit : le développement pharmaceutique, le transfert de technologies, la fabrication commerciale et l'arrêt du produit. Il va donc au-delà des exigences réglementaires actuelles qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'applique pas au stade du développement d'un produit. Dans le système qualité proposé sont inclus les concepts apportés par les ICH Q8 et Q9.

L'ICH Q10 implique aussi la gestion des connaissances, c'est-à-dire l'accumulation des connaissances tout au long du cycle de vie du produit. Il s'agit d'acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations obtenues sur le produit. Il existe différents moyens pour obtenir des informations : le développement pharmaceutique, les activités de transfert de technologies, l'expérience accumulée en routine, l'amélioration continue, l'innovation ou encore la maîtrise des changements.

Le système qualité explicité dans l'ICH Q10 étant plus détaillé que celui demandé par les agences réglementaires, ces dispositions supplémentaires et non-nécessaires pour les agences ne sont que facultatives et les industries peuvent ou non les appliquer.

Néanmoins, il est fortement conseillé, y compris par les agences réglementaires, de suivre la ligne directrice de l'ICH Q10 pour la gestion du système qualité d'une industrie qui doit permettre de faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement et de fabrication.

L'ICH Q10 décrit un système qualité pharmaceutique en quatre éléments :

- Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit,
- Un système d'actions préventives et correctrices,
- Un système de maîtrise des changements,



- Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit.

## B. Surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit

Dans ce pilier d'un système qualité il s'agit de mettre en place un système permettant de surveiller la performance d'un procédé et la qualité du produit. Cette surveillance du procédé et de la qualité du produit doit permettre d'avoir un système de production parfaitement connu, maîtrisé et contrôlé permettant de fabriquer un produit de qualité attendu.

Le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit doit :

- Utiliser la gestion des risques pour établir une stratégie de contrôle. Ces risques qualité peuvent inclure les substances actives, matières premières entrant dans la composition du produit, les installations et paramètres des équipements, les contrôles effectués en cours de production (IPC : « *In Process Control* »), les spécifications du produit fini ainsi que les méthodes et fréquences de contrôle et de surveillance. Cette maîtrise du système doit permettre un retour rapide des informations provenant de la fabrication pour prendre les mesures préventives et correctives nécessaires,
- Fournir les outils de mesure et d'analyse des paramètres et attributs décrits dans la stratégie de contrôle. Comme par exemple la gestion des données ou les outils statistiques,
- Analyser les paramètres et attributs identifiés dans la stratégie de contrôle pour vérifier que les opérations sont continuellement dans une phase de maîtrise,
- Identifier les sources de variation pouvant affecter la performance du processus de production et la qualité du produit pour ainsi mettre en place les actions nécessaires à la réduction et au contrôle de ces variations,
- Inclure les retours effectués sur la qualité des produits. Ces retours peuvent être interne à l'entreprise ou externe. Par exemple, les réclamations clients, les refus de lots, les non-conformités, les rappels de lots, les déviations et les écarts constatés lors des audits clients ou des inspections,
- Apporter les connaissances nécessaires à une meilleure compréhension du procédé et permettre des approches innovantes pour la validation du procédé.

## C. Actions préventives et correctrices

Les industries pharmaceutiques doivent posséder un système d'actions préventives et correctrices (CAPA : « *Corrective Action and Preventive Action* »). Ces CAPA mises en

place doivent provenir des investigations sur les réclamations, les refus de lots, les non-conformités, les rappels de lots, les déviations, les écarts observés pendant les inspections et audits et les tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. Les investigations doivent être réalisées de manière structurée de façon à déterminer la cause racine. Le niveau d'effort alloué à l'investigation doit être proportionné à la mesure du risque (on inclut ici l'ICH Q9 dans le système qualité). Cette méthodologie doit permettre l'amélioration du procédé et du produit ainsi qu'améliorer leur compréhension.

#### D. Maitrise des changements

Le troisième pilier apporté par l'ICH Q10 dans un système qualité efficace est la mise en place d'un système de maitrise des changements (appelé aussi « *Change control* »).

En effet, dans toute entreprise pharmaceutique, l'innovation, l'amélioration continue, le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit ou encore les CAPA conduisent à des changements qui doivent être contrôlés et maitrisés pour évaluer leur impact sur la qualité globale et évaluer leur efficacité.

Les changements peuvent être mineurs ou majeurs et concerner des éléments de l'organisation de l'entreprise ou encore la production du produit. Mais ces changements peuvent être également d'ordre réglementaire et avoir un impact sur le dossier d'AMM avec dans ces cas une demande de changement auprès des autorités réglementaires, demande qui peut varier en fonction des exigences relatives à chaque pays.

Le système de maitrise des changements est une pierre importante du système d'amélioration continue. Il doit permettre d'assurer l'absence de conséquences inattendues lors d'un changement.

L'ICH Q10 décrit 4 éléments à utiliser de manière appropriée en fonction de l'étape du cycle de vie du produit pour constituer un système efficace des changements :

- La gestion du risque qualité pour l'évaluation des changements proposés et ainsi fournir un niveau d'effort et de recherche dans l'évaluation du changement qui soit en adéquation avec le niveau de risque,
- Le changement proposé doit être évalué en fonction de l'AMM, en fonction de l'espace de conception (si déterminé lors du développement du médicament et du dépôt d'AMM) ainsi que la compréhension du procédé de fabrication du produit. La nécessité de déposer une demande de variation d'AMM ou une demande d'autorisation de modification technique auprès des agences réglementaires doit être

évaluée en fonction de la réglementation de chaque pays concerné. Il est à noter qu'un changement restant dans un espace de conception n'implique pas le dépôt d'une variation du dossier d'AMM auprès des agences réglementaires, comme vu dans l'ICH Q8. Cependant, du point de vue d'un système qualité d'une entreprise pharmaceutique un changement dans un espace de conception impliquera tout de même une évaluation et la maîtrise de ce changement,

- Chaque changement doit être évalué par un groupe d'experts regroupant les connaissances et expertises dans le domaine concerné par le changement afin de s'assurer que le changement est pertinent et techniquement justifié. Les critères d'évaluation prospective d'un changement doivent être définis,
- Une évaluation du changement doit être effectuée après sa mise en place afin de s'assurer que les objectifs du changement sont atteints et qu'il n'existe pas d'impacts négatifs sur la qualité du produit.

#### E. Revue de Direction

Le dernier pilier d'un système qualité est la mise en place de revues de direction. La revue de direction permet de s'assurer que la performance du procédé et la qualité du produit sont présents et maîtrisés tout au long du cycle de vie du produit.

En fonction de la taille et de l'organisation interne de l'entreprise la revue de direction peut se faire en une série de revues faite à différents niveaux de management mais elles doivent inclure une remontée ascendante des informations, de la base du management vers les plus hautes sphères de la direction, dès lors qu'elles concernent des problématiques qualité.

Le système de revue de direction doit inclure :

- Les résultats des inspections réglementaires, des audits ou toute autre évaluation ainsi que les engagements pris auprès des autorités,
- Les revues périodiques qualité qui incluent :
  - Des mesures de satisfaction client au travers des réclamations et des rappels,
  - Des conclusions sur la performance du procédé de production et la qualité du produit,
  - L'efficacité des changements mis en œuvre sur le procédé et le produit en incluant ceux issus des CAPA,
- Les actions de suivis relatives aux précédentes revues de direction.

Le système de revue de direction doit identifier les actions appropriées à réaliser, telles que :

- Les améliorations à apporter au procédé de fabrication ou au produit,
- La mise à disposition, la formation, l'allocation (ou réallocation) de ressources,
- La prise et diffusion et des connaissances.

## 2. Vu par la FDA (9)

### A. Généralités

Ce système qualité est décrit dans un « *Guidance* » (ou ligne directrice) publié par la FDA. Il permet d'apporter des recommandations aux industriels qui souhaitent mettre en place ou planifient de mettre en place un système qualité qui soit en conformité avec les exigences des cGMP.

Le système qualité proposé par ce guidance permet de répondre efficacement aux inspections réalisées par la FDA qui se base sur un modèle d'inspection à 6 systèmes :

- Le système qualité,
- 5 systèmes de fabrication : matières premières, production, articles de conditionnement et étiquetage, laboratoire de contrôle, installations et équipements.

Le guidance propose une organisation dans laquelle le système qualité englobe les 5 systèmes de fabrication et dans lequel tous ces systèmes sont en relation.



**Figure 5 : Modèle 6 systèmes**

Ce système qualité, s'il est bien implémenté, doit permettre de produire de manière constante un produit de qualité acceptable.

Le modèle décrit comporte 4 facteurs majeurs.

## B. Implication de la Direction

Le premier facteur dans un système qualité est l'implication de la direction car elle joue un rôle dans la construction, l'implémentation et la gestion du système qualité. La direction occupe plusieurs rôles permettant d'obtenir un système qualité efficace.

### a. Fournir un leadership

Dans un système qualité actuel la direction doit démontrer un véritable engagement dans le développement et la maîtrise du système qualité. La planification du système qualité doit être en adéquation avec le plan stratégique de l'entreprise pour s'assurer qu'il fait partie intégrante de la stratégie de l'entreprise. Cette intégration du système qualité dans l'entreprise passe aussi par les équipes intégrées dans les activités de fabrication qui ont un rôle à jouer comme les investigations sur les non-conformités. Tous les niveaux de management sont impliqués comme support d'un système qualité en :

- Participant activement à la construction du système, son implémentation et sa surveillance en incluant la revue du système,
- Préconisant une amélioration continue du système qualité,
- Allouant les ressources nécessaires.

Tous les managers doivent encourager une communication interne sur les problèmes qualité à tous les niveaux de l'organisation. La communication doit être continue entre la recherche et le développement, les affaires réglementaires, la production et l'équipe qualité concernant les problèmes pouvant affecter la qualité, avec la direction incluse lorsque nécessaire.

#### b. Structurer l'organisation

Lors de la construction d'un système qualité la direction a la responsabilité de structurer l'organisation de l'entreprise et veiller à ce que l'autorité et les responsabilités assignées pour soutenir la production, la qualité et les activités de gestion soient suffisantes pour produire un produit de qualité. Les managers ont la responsabilité de s'assurer que la structure de l'organisation est bien documentée.

Tous les managers ont la responsabilité de communiquer les rôles, responsabilités et relations hiérarchiques des employés à l'intérieur de l'organisation et veiller à ce que les interactions soient définies et comprises.

Cette organisation doit aussi définir la personne désignée pour gérer le système qualité et ayant l'autorité pour détecter les problèmes et mettre en place les solutions. Habituellement un manager expérimenté administre le système qualité et, par conséquent, veille à ce que l'organisation reçoive les retours utiles sur les problèmes qualité.

#### c. Construire un système qualité qui réponde aux exigences

Mettre en place un système qualité robuste aide à être en conformité avec les exigences des cGMP concernant la sécurité, l'identité, dosage, qualité et pureté du médicament. Selon la ligne directrice, la FDA recommande que les managers veillent à ce que le système qualité construit et mis en place fournisse une orientation de l'organisation claire et facilite l'évaluation systématique des problèmes. Par exemple, selon le modèle, lorsque l'on documente la mise en place d'un système qualité, les documents suivants doivent être rédigés :

- Le champ d'application du système qualité en incluant les sources externes,
- Le niveau de qualité standard qui doit être suivi,
- Les procédures nécessaires pour établir et maintenir le système qualité,

- La politique de l'entreprise pour mettre en place les critères du système qualité et les objectifs porteurs.

Il est recommandé qu'un processus soit établi pour modifier les procédures de manière contrôlée. Il est aussi recommandé, lorsqu'on travaille avec un système qualité, de développer et documenter des procédures pour compléter, sécuriser, protéger et archiver les enregistrements, y compris les données qui fournissent les preuves de la réalisation et des activités du système qualité. Cette approche est en accord avec les exigences des cGMP qui imposent aux entreprises d'établir et respecter les contrôles écrits dans les spécifications, plans et procédures et veiller à ce que ces directives soient exactes, convenablement examinées et approuvées ainsi que disponibles pour être utilisées.

#### d. Etablir les politiques, les objectifs et plans

Les objectifs, politiques et plans dans un système qualité fournissent les moyens par lesquels les cadres articulent leur vision et leur engagement concernant la qualité, à tous les niveaux de l'organisation.

Les cadres doivent développer une politique qualité qui s'aligne avec des missions comme satisfaire les exigences et améliorer le système qualité ainsi que proposer des objectifs pour réaliser la politique qualité de l'entreprise. Dans un système qualité, pour avoir une politique pertinente, elle doit être communiquée et comprise par le personnel ainsi que révisée si besoin.

Les cadres doivent s'assurer que les objectifs qualité sont inclus au plus haut niveau de l'organisation par la mise en place d'un plan qualité. Ils utilisent le plan qualité pour identifier et allouer les ressources nécessaires ainsi que définir les méthodes pour réaliser les objectifs qualité. Les plans qualité doivent être documentés et communiqués au personnel pour les sensibiliser sur le fait que leurs activités sont alignées avec les objectifs stratégiques de qualité.

#### e. Revue du système

La revue du système est un élément clef de tout système qualité robuste pour s'assurer qu'il reste pertinent, adéquat et efficace. Selon le système qualité, la direction doit planifier des revues de performance du système qualité. Habituellement une revue inclue une évaluation des processus, du produit et des besoins clients.

Selon la ligne directrice, une revue doit inclure les points suivants :

- La pertinence de la politique qualité et des objectifs,

- Le résultat des audits et inspections,
- Les retours clients, y compris les réclamations,
- L'analyse de tendance des résultats,
- Le statut des actions préventives et des actions sur les problèmes récurrents,
- Le suivi des actions engagées dans les précédentes revues,
- Les changements de pratique ou d'environnement commercial qui pourraient modifier le système qualité,
- Les caractéristiques du produit répondant aux besoins du client.

Lorsqu'un système qualité est développé et mis en place, les revues doivent être plus fréquentes que pour un système qualité mature. En dehors des revues planifiées, le système qualité doit également être inclus comme élément à l'ordre du jour aux réunions de direction. De plus, une revue périodique doit être réalisée par une personne externe à l'entreprise, ce qui peut s'avérer utile pour évaluer la pertinence et l'efficacité du système.

Le résultat de ces revues doit entraîner :

- Une amélioration du système qualité et des processus qualité,
- Une amélioration des processus de fabrication et des produits,
- Une optimisation des ressources.

Le résultat de ces revues doit être consigné. Les actions planifiées doivent être mises en place selon les procédures de CAPA et de *change control* en vigueur.

### C. Ressources

Après avoir vu l'implication de la direction dans un système qualité efficace, le deuxième point abordé par la ligne directrice de la FDA est l'allocation appropriée des ressources pour posséder un système qualité robuste et en accord avec les cGMP.

#### a. Dispositions générales

Pour un système qualité efficace un nombre suffisant de ressources doivent être allouées par la direction au système qualité et aux activités opérationnelles. Un cadre supérieur ou une personne désignée doit être responsable de l'allocation des ressources pour les points suivants :

- Fournir et maintenir les installations et équipements permettant de produire un produit de qualité,
- Acquérir et recevoir des matières avec le niveau de qualité attendu,



- Utiliser les matières dans le procédé de fabrication afin de fabriquer le produit fini,
- La réalisation des analyses du laboratoire de contrôle sur les produits finis y compris l'échantillonnage, le stockage et l'examen des contrôles en cours de production, de stabilité et issus de l'échantillothèque.

#### b. Développement personnel

La direction doit soutenir la résolution des problèmes et communiquer la culture de l'entreprise. Les cadres doivent encourager la communication en créant un environnement qui incite les collaborateurs à émettre des suggestions et réaliser ces suggestions dans un souci d'amélioration continue. Les cadres doivent aussi favoriser les groupes multi-services pour partager des idées améliorant les procédures et processus.

Les collaborateurs doivent aussi être qualifiés pour les opérations qu'ils effectuent en relation avec la nature et le risque potentiel des activités. Les cadres doivent définir les qualifications relatives à chaque poste pour veiller à ce que les collaborateurs soient assignés aux responsabilités appropriées. Les collaborateurs doivent aussi comprendre l'effet de leur activité sur le produit et pourquoi ils aident à répondre aux besoins du client. Bien que les collaborateurs qualité ne prennent pas part aux responsabilités des autres services de l'entreprise, ces personnes devraient être sélectionnées en fonction de leurs connaissances scientifiques et techniques, leur connaissance du produit, leur connaissance des processus et/ou leur capacité d'évaluation du risque pour réaliser certaines fonctions qualité.

La formation continue occupe également une place importante dans le système qualité car il permet de veiller à ce que les employés soient efficaces dans leurs fonctions et dans leur compréhension des cGMP. Habituellement les formations portent sur la politique, les processus, les procédures, les modes opératoires en relation avec les activités opérationnelles, le produit ou service, le système qualité et les conditions de travail (par exemple les changements, les connaissances, la mise en place d'équipes). Les formations doivent s'axer principalement autour des fonctions spécifiques du poste de travail et autour des requis des cGMP.

Le programme de formation réalisé par les cadres doit inclure :

- Une évaluation des besoins de formation,
- Les formations pour satisfaire ces besoins,
- L'évaluation de l'efficacité des formations,
- Les documents relatifs aux formations.

Il est important que les cadres vérifient les compétences acquises par leurs collaborateurs grâce aux formations sur leurs performances au jour le jour.

### c. Installations et équipements

Les experts qui ont des compétences pharmaceutiques sur les facteurs de risque et sur le processus de fabrication relatifs au produit ont la responsabilité de définir les besoins en installations et équipements.

L'assurance qualité est en charge de la vérification et approbation des critères de conception initiaux et des procédures relatives aux installations, équipements et autres changements.

Selon les cGMP les équipements doivent être qualifiés, étalonnés et nettoyés afin de prévenir les contaminations et contaminations croisées.

### d. Opérations de contrôle sous-traitées

La sous-traitance consiste à déléguer à une entreprise extérieure, par l'intermédiaire d'un contrat, une opération qui fait partie des responsabilités de l'entreprise cliente. Par exemple, une entreprise peut sous-traiter la partie étiquetage et conditionnement de son produit. Les contrats (appelés aussi *Quality agreements*) doivent clairement décrire les matières ou services impactés, les spécifications de qualité, les responsabilités et les mécanismes de communication.

L'entreprise doit s'assurer que le sous-traitant est qualifié pour l'opération sous-traitée avant la signature du contrat. Le personnel du sous-traitant doit être formé et contrôlé de manière adéquate selon leur système qualité. Les standards qualités des deux parties (entreprise et sous-traitant) ne doivent pas entrer en conflit. Il est critique dans un système qualité que le sous-traitant soit familier des requis spécifiques du contrat. Cependant dans les cGMP l'assurance qualité de l'entreprise a la responsabilité de l'approbation ou du refus des produits ou services fournis selon le contrat.

## D. Fabrication

Un autre point important du système qualité est son implication dans la fabrication du produit. La ligne directrice de la FDA apporte des recommandations pour faciliter la conformité avec les cGMP.

a. Conception, développement et documentation du produit et procédé

Dans un système qualité efficace les caractéristiques critiques du produit doivent être définies de la conception à la commercialisation du produit et chaque changement doit être maîtrisé. De plus, les procédures et processus de fabrication et qualité, ainsi que leurs changements, doivent être définis, approuvés et maîtrisés. Il est important d'établir les responsabilités dans la conception et les changements liés au produit. La documentation, les contrôles et les changements sur le processus de fabrication doivent permettre de s'assurer que les sources de variabilité sont bien identifiées. La documentation doit inclure :

- Les ressources et installations utilisées,
- Les procédures de fabrication,
- Identifier le propriétaire du processus qui maintient et met à jour le processus si besoin,
- L'identification et la maîtrise des variables critiques,
- Les mesures de contrôle qualité, les données nécessaires, la surveillance et les contrôles appropriés pour le produit et processus,
- Toutes les activités de validation, y compris les plages de fonctionnement et critères d'acceptation,
- Les effets sur les processus, fonctions ou personnel liés.

Le conditionnement et l'étiquetage, étapes critiques du procédé de fabrication, ne sont pas spécifiquement pris en compte dans les modèles de système qualité. Toutefois la FDA recommande que les fabricants se réfèrent aux normes apportées par la partie G des cGMP part 211.

De plus, la FDA recommande comme partie intégrante du développement du produit, la maîtrise des processus relatifs au conditionnement et étiquetage du produit qui doivent être procédurés. Ces procédures doivent définir les opérations de contrôle qualité ainsi que les responsabilités. Les spécifications peuvent être déterminées après la commercialisation du produit. Des étiquettes distinctes permettant de différencier les produits, comme un produit commercialisé sous différents dosages, doivent être mises en place pour éviter les erreurs d'étiquetage et les rappels s'y associant.

b. Examen des composants

Le terme composant regroupe ici toutes les matières et composants entrant dans la fabrication du produit fini. Cela peut inclure les principes actifs, excipients, le

conditionnement mais aussi l'eau ou le gaz entrant dans le processus de fabrication du produit fini. Un système qualité efficace veillera à ce que tous les composants soient fiables pour respecter les contrôles à réception, de production, de stockage et pour l'utilisation de ces composants.

Les cGMP requièrent l'utilisation d'un certificat d'analyse (CoA) ou des tests, en plus d'une analyse d'identité, pour la libération des composants destinés à la fabrication du produit. On peut se baser sur les résultats du fournisseur lorsque la fiabilité de celui-ci aura été démontrée. Pour cela on réalise sur les premiers composants fournis les mêmes tests et on les compare au CoA du fournisseur. Si la fiabilité est démontrée on peut déterminer un plan de réévaluation périodique. Il est recommandé de conserver ces données pour mesurer les tendances sur la performance du fournisseur.

L'approche qualité demande aussi d'aller auditer les fournisseurs en se basant sur une évaluation du risque. Lors de l'audit le fabricant vérifiera les tests réalisés dans le CoA. Il peut aussi inclure une vérification du système qualité du fournisseur.

Des procédures doivent être en place pour vérifier que les composants sont issus de fournisseurs qualifiés mais aussi pour définir les critères d'acceptation, d'utilisation ou de rejet et élimination des composants produits dans l'entreprise (comme par exemple l'eau purifiée). Les systèmes produisant ces composants internes doivent être conçus, qualifiés et validés de manière appropriée pour veiller à ce que le composant rentre dans les critères d'acceptation.

De plus, il est recommandé que les changements effectués sur les composants (spécifications, fournisseur ou stockage) soient gérés par le système de change control (certains changements requièrent une vérification et une approbation de l'Assurance Qualité). Il est aussi important de posséder un système pour répondre aux changements sur le composant issus du fournisseur et ainsi adapter le process à la qualité du composant et éviter des conséquences inattendues.

### c. Réalisation et surveillance des opérations de production

Le but de l'industriel à mettre en place, mesurer et documenter les spécifications et paramètres du processus de fabrication est d'évaluer de manière objective si une opération a atteint ses objectifs. Les contrôles en cours de production sur le produit fini doivent être conçus pour s'assurer que le produit fini soit identifié et ait le bon dosage, qualité et pureté.

La gestion du risque doit permettre d'identifier les points faibles, à haut risque ou les facteurs critiques du processus de fabrication influençant la qualité du produit et sur lesquels une attention particulière doit être portée. Un procédé de fabrication robuste doit être en place

avant la commercialisation du produit. Avec une bonne conception et un bon transfert des connaissances, du Développement à la Production, l'entreprise doit être capable de valider son procédé de fabrication. Bien que les premiers lots commerciaux puissent fournir une preuve pour appuyer la validité et la cohérence du procédé, le cycle de vie entier du produit doit être utilisé pour établir des mécanismes d'amélioration continue du système. La validation du procédé n'est donc pas un événement défini dans le temps mais une activité continue, tout au long du cycle de vie du produit.

Dans un système qualité, des procédures doivent être suivies et les déviations à ces procédures doivent être justifiées et documentées pour veiller à ce que le fabricant trace l'historique du produit et le cas échéant, le personnel, les matières, l'équipement, la chronologie ainsi que les processus de libération du produit afin qu'ils soient complets et enregistrés.

Les cGMP et la ligne directrice appellent à surveiller les étapes critiques du procédé qui peuvent entraîner une variabilité durant la production. Par exemple :

- Les étapes du procédé peuvent être vérifiées par une seconde personnes ou réalisées en utilisant un système informatisé validé. Les dossiers de lots doivent être rédigés en même temps que sont opérées les phases de production. Ou encore mettre en place des contrôles en cours de production en mesurant des paramètres de production en temps réel à l'aide de tests ou d'appareils de surveillance (Exemple : mélange jusqu'à homogénéité plutôt que mélange pendant 10min),
- Des procédures doivent être en place pour éviter une contamination des produits finis non-stériles par des micro-organismes indésirables et pour éviter une contamination microbienne des produits stériles. La stérilisation doit être validée pour les produits stériles.

Si des nouveaux facteurs de variabilité apparaissent ils doivent être détectés par le système qualité et des ajustements doivent être mis en place. Les procédures doivent être révisées, si besoin, en fonction des connaissances accumulées. La compréhension du procédé évolue avec l'expérience et aide à identifier quand le changement conduira à améliorer le procédé. Lors de la mise en place des procédures concernant la collecte de données, il faut prendre en compte :

- Si les méthodes de collecte des données sont documentées,
- Quand les données sont-elles collectées dans le cycle de vie du produit ?
- Comment et par qui sont faites les mesures et la surveillance des activités ?
- Quand sont réalisées les analyses des données du laboratoire et leur évaluation ?
- Quand les enregistrements sont-ils réalisés ?

L'utilisation de change control est justifiée lorsque l'analyse des données ou d'autres informations révèle un domaine d'amélioration. Les modifications apportées au procédé doivent être documentées et contrôlées pour s'assurer que les attributs du produit fini sont respectés. Si un problème majeur est rencontré au fur et à mesure de l'utilisation du procédé, le fabricant peut changer l'organisation de son bâtiment de production, de ses équipements, des procédures de contrôle et de production ou l'organisation des contrôles laboratoire. Un changement doit être surveillé et évalué pour vérifier ses impacts sur le procédé. Une évaluation du risque peut aider à déterminer les potentiels effets du changement. L'évaluation des effets peut entraîner des tests supplémentaires ou une étude poussée sur des lots (contrôles en cours de production ou études de stabilité supplémentaires).

Des procédures doivent être en place pour veiller à l'exactitude des résultats des tests. Les résultats hors-spécifications (OOS : *Out Of Specification*) pouvant provenir d'un problème de production doivent être investigués. Tout résultat non valide doit être justifié.

Pour maintenir la qualité des produits la FDA recommande que soit considéré le stockage et l'expédition du produit avant la fin de la fabrication pour tenir compte d'éventuels besoins spéciaux.

Dans un système qualité efficace, les tendances des données de production et de laboratoire doivent être évaluées. L'analyse statistique est un outil pour évaluer ces tendances. Les informations tirées de ces évaluations sont utilisées pour surveiller la qualité et identifier les variations qui pourraient entraîner des problèmes.

#### d. La prise en charge des non-conformités

Un élément clef du système qualité est la prise en charge des non-conformités et/ou déviations. L'investigation, la conclusion et le suivi doivent être documentés. Les écarts peuvent être détectés lors des étapes de production ou lors du contrôle qualité du produit fini. Tous les écarts ne proviennent pas d'un défaut du produit, cependant il est important de documenter et correctement prendre en charge les écarts.

Il est important de procéder la personne responsable de l'arrêt et la reprise des opérations, de l'enregistrement de la non-conformité, des investigations et de la prise en charge des actions correctives. Ces actions correctives peuvent inclure :

- La correction de la non-conformité,
- Avec l'autorisation appropriée, permettre l'utilisation du produit en la justifiant et en ayant les conclusions de l'impact du problème sur le produit,

- Utiliser le produit pour une autre application dans laquelle la non-conformité n'affecte pas la qualité du produit,
- Le rejet du produit.

Le produit ou procédé corrigé doit être ré-examiné et évalué pour voir si la non-conformité est significative. Si elle l'est, en se basant sur les contrôles, la qualité du produit, la sécurité, l'efficacité et la disponibilité du produit, on doit en prévenir les récurrences. Si un produit hors-spécification est libéré, il peut être rappelé. Les réclamations clients doivent être revues et investiguées si un écart est identifié.

## E. Evaluation des activités

Le dernier point d'importance du système qualité décrit dans la ligne directrice est l'évaluation des différentes activités qui sont réalisées.

### a. Analyse des tendances

Les systèmes qualités appellent à surveiller les tendances et à améliorer les systèmes. Cela peut être réalisé en surveillant les données et informations, identifier et résoudre les problèmes ainsi qu'en anticipant et prévenant les problèmes.

Les procédures impliquent la collecte des données issues de la surveillance, des mesures, des réclamations ou d'autres activités et de suivre ces données au cours du temps. L'analyse des données peut apporter des indications sur la perte d'efficacité des contrôles. Les informations générées seront essentielles pour clôturer les problèmes ou prévenir les problèmes.

Bien que les cGMP requièrent une revue produit annuelle, la ligne directrice appelle à mettre en place un suivi plus fréquent, basé sur une analyse de risque. Les tendances permettent de détecter les problèmes le plus tôt possible, permettant ainsi de mettre en place des CAPA. Une autre utilisation importante de l'analyse des tendances est l'évaluation d'un processus dans son entièreté. Ainsi les analyses de tendances peuvent orienter les audits internes.

### b. La conduite d'audit interne

La ligne directrice suggère la conduite d'audits à intervalles réguliers pour évaluer la bonne mise en place et le bon suivi du système qualité ainsi que pour déterminer si les processus et produits suivent les paramètres et spécifications. La procédure d'audit doit veiller à ce que

le plan d'audit prenne en compte les activités du système qualité et les besoins car le système qualité doit être audité entièrement. La procédure doit décrire la façon dont les auditeurs sont formés et leurs responsabilités. Elle décrit aussi les activités d'audit comme le cadre et la méthodologie de l'audit, la sélection des auditeurs et la conduite de l'audit (plan d'audit, réunion d'ouverture, entretiens, réunion de clôture et rédaction du rapport). Les résultats des audits doivent être enregistrés et un suivi engagé pour prévenir la récurrence des problèmes. La ligne directrice appelle les cadres à être responsables de leur domaine audité, à prendre en charge les actions pour résoudre les problèmes rencontrés pendant l'audit et veiller à ce que les actions soient clôturées, approuvées et enregistrées.

#### c. La gestion du risque qualité

Une prise de décision efficace dans un environnement qualité est basée sur une bonne compréhension des problèmes qualité. Des éléments du risque doivent être considérés selon l'utilisation du produit et dans le cas des médicaments, la sécurité du patient et assurer la disponibilité du produit. Le management doit assigner les priorités sur la base d'une évaluation du risque incluant la probabilité d'occurrence du danger et sa sévérité. Il est important d'inclure les personnes adéquates dans une évaluation du risque. Ces personnes peuvent être les clients, le personnel et autres parties-prenantes.

La mise en place d'une gestion du risque qualité inclue une évaluation du risque, la maîtrise du risque et l'évaluation des résultats de la gestion du risque. Le processus de gestion des risques doit être répété si un développement ou un changement l'impose.

En fabrication, la gestion du risque est utilisée comme un outil dans le développement des spécifications du produit et dans les paramètres critiques du procédé. Utilisé avec les connaissances sur le procédé la gestion du risque qualité aide à gérer et maîtriser les changements.

#### d. Les actions correctives

L'action corrective est un outil réactif du système d'amélioration pour s'assurer que les problèmes importants ne se reproduisent pas. Une procédure doit être en place pour s'assurer que la nécessité d'une action est évaluée par rapport aux conséquences possibles, que la cause racine du problème est investiguée, que les actions possibles sont déterminées, qu'une action est sélectionnée dans un délai défini et que l'efficacité des mesures prises soit déterminée.



Il est essentiel de déterminer quelles actions réduiront la probabilité de récurrence du problème. Les sources qui peuvent être utilisées pour capturer ces informations sont :

- Les non-conformités et rejets,
- Les retours,
- Les réclamations,
- Les audits internes et externes,
- Les données et évaluation du risque liées aux processus de fabrication et qualité,
- Les décisions des revues de direction.

e. Les actions préventives

Etre proactif est un outil essentiel du système qualité. Les plans directeurs, les formations, la connaissance accumulée et la planification de la politique et des processus de changements sont des actions préventives qui peuvent aider à s'assurer que les problèmes potentiels et leurs causes racines sont identifiés, les possibles conséquences évaluées et les actions appropriées prises.

Les actions préventives doivent être évaluées, enregistrées et le système doit être surveillé pour évaluer l'efficacité de l'action. Les problèmes peuvent être anticipés et leur occurrence anticipée en passant en revue les données, en analysant le risque associé aux processus qualité et de fabrication, et en maintenant une veille réglementaire et scientifique.

f. Promouvoir l'amélioration

L'efficacité et l'efficience d'un système qualité peuvent être améliorées grâce aux outils décrits dans le système qualité de la ligne directrice. Le management peut prendre d'autres outils d'amélioration si elle les juge appropriés. Il est important que la direction soit impliquée dans l'évaluation de ce processus d'amélioration.

3. Vu par les BPF

A. Principe

L'objectif du système qualité décrit dans les BPF est la fabrication d'un produit adapté à l'emploi prévu, conforme à son AMM et qui n'expose pas le patient à des risques liés à des carences en matière de sécurité, efficacité ou qualité.

Atteindre cet objectif implique la responsabilité de la Direction qui inclue dans son organisation la présence d'un Pharmacien Responsable, acteur privilégié dans la relation ANSM – Entreprise en France. Mais pour que le système qualité fonctionne parfaitement il est important d'impliquer l'ensemble du personnel de l'entreprise dans la réalisation de cet objectif.

Les moyens mis en place pour répondre aux objectifs fixés par les BPF est un système qualité :

- Bien conçu,
- Bien mis en œuvre,
- Bien contrôlé,
- Dirigé efficacement,
- Bien documenté,
- Doté d'un personnel en nombre suffisant et compétent.

Dans les BPF, le système qualité intrique plusieurs notions clés :

- Les BPF : s'appliquent à la production et au contrôle qualité. Elles fixent les objectifs à atteindre pour les éléments critiques pouvant influencer sur la qualité du produit,
- Le contrôle qualité : un des éléments des BPF dont le but est de détecter les défauts potentiels,
- La revue qualité produit : analyse des données relatives à un produit afin d'établir les tendances et identifier les améliorations,
- Gestion du risque : prospective ou rétrospective permettant de maîtriser les risques liés au produit et d'allouer le degré d'effort, formalisation et documentation proportionnel au niveau du risque.

## B. Les points du SQ

Le système qualité décrit dans les BPF est composé de 7 points :

- **Définition :**

Le premier point est la définition de la gestion de la qualité, décrite comme :  
« ...concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication. »

- **Champ d'action :**

Les BPF s'appliquent de la fabrication des médicaments expérimentaux jusqu'à l'arrêt du produit. Le système qualité pharmaceutique s'applique également au développement pharmaceutique, comme décrit dans l'ICH Q10, ce qui permet de faciliter la transposition industrielle, l'innovation et renforce les liens entre développement et production.

- **Mise en place :**

La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en compte lors de la mise en place ou la modification d'un système qualité tout comme la gestion du risque qui doit être utilisée. Certaines parties du système qualité peuvent être spécifiques à un établissement ou globales mais la mesure de l'efficacité du système qualité doit être normalement démontrée au niveau de l'établissement.

- **Garanties du système qualité :**

Un système qualité approprié doit garantir que :

- ✓ Le système de réalisation du produit est conçu, planifié, mis en œuvre, maintenu et amélioré continuellement pour mettre à disposition des produits de qualité appropriée,
- ✓ La connaissance du produit et du procédé est gérée tout au long du cycle de vie du produit,
- ✓ Les BPF sont prises en compte dans la conception et le développement du produit,
- ✓ Les opérations de production et de contrôle sont bien définies et les BPF respectées,
- ✓ Les responsabilités de la direction sont définies,
- ✓ Les fournisseurs sont gérés, c'est-à-dire sélectionnés et suivis pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et articles de conditionnement soient corrects. Chaque livraison doit provenir de la chaîne d'approvisionnement approuvée,
- ✓ Les activités externalisées sont gérées,
- ✓ Des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle du procédé et de la qualité sont en place afin d'établir et maintenir un état de maîtrise,
- ✓ Les données issues de la surveillance des produits sont prises en compte dans la libération des lots, les gestions des déviations et la mise en place des actions préventives,
- ✓ Les validations, contrôles en cours de fabrication et contrôles sur les produits intermédiaires ont été réalisés,

- ✓ L'amélioration continue est entraînée par la connaissance du produit et du procédé,
- ✓ Les changements planifiés sont évalués,
- ✓ Après mise en place d'un changement une évaluation est faite pour contrôler qu'il n'y ait pas d'impact délétère sur la qualité du produit et que les objectifs soient remplis,
- ✓ L'investigation des déviations est réalisée avec le niveau approprié. Pour cela on peut s'aider de la gestion du risque qualité. Si la cause racine n'est pas identifiée, l'attention doit se porter sur les causes les plus probables en vue de les traiter. Les CAPA appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations. Leur efficacité doit être vérifiée,
- ✓ Les produits ne peuvent être vendus ou distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifiée que le lot est conforme à son AMM et à la réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération,
- ✓ Des dispositions satisfaisantes sont prises pour préserver la qualité du produit lors du stockage, de la distribution et de la manipulation,
- ✓ Un système d'auto-inspection et/ou audit qualité est en place pour évaluer la mise en place et l'efficacité du système qualité.

- **Responsabilité de la direction :**

Elle doit s'assurer qu'un système qualité est en place, doté des ressources nécessaires avec les rôles, responsabilités et autorités définis, communiqués et mis en œuvre dans toute l'entreprise. Le leadership et la participation de la direction sont essentiels et doivent permettre l'implication de tous dans le système qualité.

- **Revue du système :**

Elle doit impliquer la direction et permettre l'amélioration continue des produits, des processus et du système en lui-même.

- **Manuel Qualité :**

Le système qualité doit être défini et documenté par exemple à l'aide du manuel qualité.

## II. Les outils du système qualité (10) (11)

Dans la démarche de mise en place et d'optimisation d'un système qualité, des outils sont utilisés par les professionnels pour faciliter cette dynamique.

Il existe de nombreuses méthodes et outils utilisés dans l'industrie pharmaceutique, et de nouveaux outils sont continuellement développés. Une sélection est donc réalisée pour définir les outils les plus utilisés dans le milieu professionnel en fonction de la situation appropriée.

### 1. Méthodes qualité

#### A. Pour analyser un fonctionnement

##### a. Approche processus

L'approche processus est une méthode qualité permettant d'analyser et de mettre en forme une organisation ou activité.

En effet, un processus est défini comme un ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie.

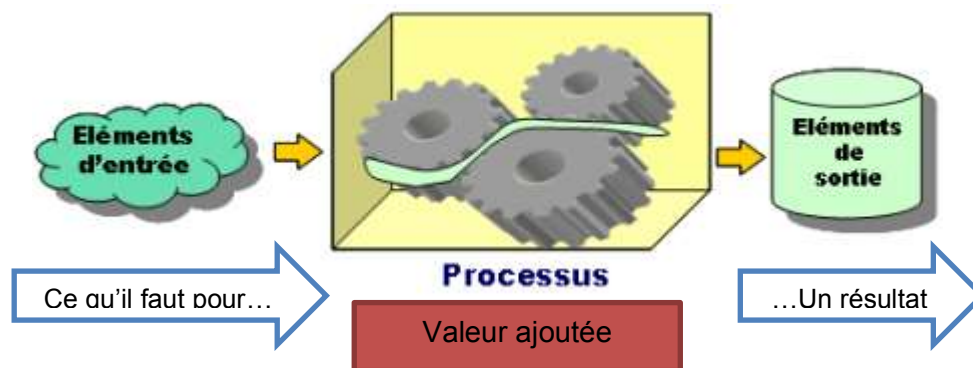


Figure 6 : Représentation d'un processus

Cette méthode permet de mettre en évidence les points faibles d'un fonctionnement mais aussi d'initier et suivre les actions d'amélioration.

L'approche processus consiste à :

- Déterminer les processus nécessaires au fonctionnement de l'organisme et les interactions entre processus,
- Déterminer pour chaque processus les éléments entrants et sortants,

- Déterminer les critères et méthodes pour maîtriser les processus,
- Mettre en œuvre les actions nécessaires pour atteindre les objectifs et l'amélioration continue.

Généralement la première étape est d'identifier les processus de l'organisme, puis de déterminer leur organisation.

Cette série de processus et leurs interactions peuvent être représentées par une cartographie des processus qui permet de déterminer les différents niveaux d'analyses, la catégorie à laquelle ils appartiennent et leurs interactions.

En effet, les processus peuvent être hiérarchisés :

- Niveau 1 ou macro-processus : pour présenter la finalité de l'établissement ou du service ou indiquer les interactions entre activités,
- Niveau 2/3 ou processus et sous-processus : activités que l'établissement doit mettre en œuvre,
- Niveau 4 ou tâches : description du processus ou de l'activité.

Les processus sont aussi classés en 3 catégories :

- Les processus de réalisation : contribuent directement à la réalisation du produit ou service. C'est le cœur du métier de l'entreprise,
- Les processus support : ils contribuent au bon déroulement des autres processus,
- Les processus de management : contribuent à déterminer la stratégie, la politique.

Après la cartographie des processus il est utile de définir pour chaque processus un pilote qui aura comme mission de maîtriser et améliorer son processus. Généralement un pilote de processus est un manager ou chef de service mais il n'est pas interdit d'accorder cette responsabilité à d'autres personnes. Le principal étant que le pilote du processus doit posséder l'autorité, les compétences et les moyens nécessaires pour réaliser sa mission.

Le travail de pilote comporte :

- La vérification du fonctionnement du processus et la bonne utilisation des ressources,
- Le suivi des indicateurs du processus,
- L'atteinte des objectifs qualité,
- La décision sur les solutions permettant de corriger les dysfonctionnements du processus,
- L'amélioration du processus,
- La vérification des actions mises en place.

#### b. Analyse fonctionnelle

L'analyse fonctionnelle est une démarche visant à rechercher, ordonner, caractériser et hiérarchiser les fonctions d'un système. C'est à la base de l'établissement d'un cahier des charges fonctionnel.

La méthodologie consiste à :

- Décomposer le système dont on analyse le fonctionnement en sous-système, éléments etc,
- On recense les fonctions et les connexions :
  - ✓ Fonctions principales : ce pourquoi est utilisé le système,
  - ✓ Fonctions contraintes : fonctions annexes permettant la bonne réalisation des fonctions principales.
- Réaliser un diagramme fonctionnel qui ordonne les fonctions,
- Hiérarchiser les fonctions en fonction de leur importance.

### B. Pour analyser un dysfonctionnement

Des méthodes qualitatifs permettant d'identifier les dysfonctionnements de manière prospective sont très utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Ces méthodes sont des analyses de risques réalisées différemment en fonction de l'analyse qui est faite. D'autres outils permettant d'analyser les dysfonctionnements à posteriori seront définis par la suite.

Outil	Risque				
	Identification	Analyse	Evaluation	Contrôle	Revue
AMDEC	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓
HACCP	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓
HAZOP	✓✓	✓✓	✓	✓	-

Outil très utile	Outil utile	Outil non-recommandé
------------------	-------------	----------------------

Tableau 2: Utilisation des outils d'analyse de risques

a. AMDE(C)

L'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités (AMDEC) est une méthode d'analyse prévisionnelle qui aide à définir les modes de défaillance potentiels d'un produit ou d'un processus et leurs probabilités de survenue ainsi que leurs conséquences.

L'AMDE(C) permet de démontrer la sécurité d'un système. Elle comporte 3 (4) parties :

- Identifier les défaillances,
- Identifier les causes de chaque défaillance,
- Identifier les effets des défaillances,
- Si une AMDEC, on évalue également la criticité de la défaillance selon des tables de cotation et la formule :

$$\text{Sévérité} \times \text{Occurrence} \times \text{Détection} = \text{Criticité}$$

Les risques sont ensuite hiérarchisés en fonction de leur criticité et des CAPA sont mises en place afin de réduire les risques à un niveau acceptable.

Les avantages de cette méthode est qu'elle permet une analyse globale des défaillances potentielles ou avérées. Elle permet de hiérarchiser les risques ce qui permet de définir le niveau d'effort à mettre en place pour réduire ces risques et enfin c'est un outil d'amélioration continue, souple et qui peut être largement utilisé.

Néanmoins l'AMDEC possède quelques inconvénients. Elle peut être fastidieuse pour les systèmes complexes avec au final un résultat médiocre. Elle est tributaire des études en amont (identification des défaillances, causes et effets) et de l'implication des participants. Elle est également chronophage, nécessite des ressources et ne prend pas en compte les interactions entre les évènements ou éléments.

b. HACCP

L'analyse de risque des points de contrôle critique (Hazard Analysis Critical Control Point : HACCP) a comme objectif de prévenir, éliminer ou réduire les dangers de ces points critiques en vue de les maîtriser.

C'est une démarche en 7 étapes :

- Identifier et analyser les dangers,
- Déterminer les points de contrôle critique,
- Fixer les limites critiques,
- Etablir les méthodes de surveillance de ces points de contrôle,
- Définir les actions correctrices,



- Vérifier l'efficacité de ces actions correctrices,
- Documenter l'étude.

### c. HAZOP

L'HAZOP (*Hazard and OPerability study*) a pour but d'identifier les causes et conséquences de la dérive d'un paramètre de contrôle sur le fonctionnement et la sécurité.

L'HAZOP n'analyse pas les modes de défaillance comme le fait l'AMDEC mais les dérives potentielles du système analysé.

La dérive est définie par le paramètre identifié et une déviation codifiée par un mot-guide.

Par exemple : « pression » et « plus de » = pression élevée.

Le système est donc étudié en analysant toutes les dérives possibles des paramètres du système. Les conséquences qui découlent de ces dérives sont ensuite identifiées, on évalue les risques et sécurité existantes puis on établit le plan d'action si nécessaire.

De manière générale, les paramètres analysés sont observables et quantifiables.

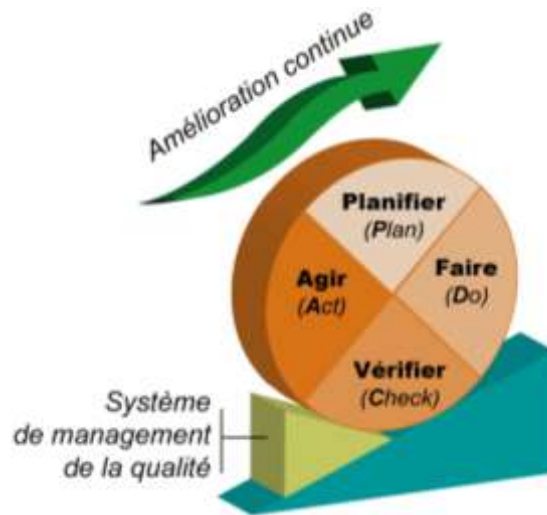
Une méthode similaire est la méthode du « *What if* ». La méthode n'est pas plus définie par un paramètre et un mot-clef mais par une succession de questions : « Que se passe-t-il si ? ».

## C. Pour améliorer un fonctionnement

### a. Roue de Deming ou PDCA

Les roue de Deming est une méthode utilisée très largement en Qualité. C'est un moyen permettant de repérer avec simplicité les étapes à suivre pour améliorer la qualité dans une organisation.

Dans l'utilisation cette roue est tournée pour constituer un cycle et on recommence à chaque fois avec un nouveau cycle jusqu'à atteindre un niveau de qualité suffisant.



**Tableau 3 : Représentation de la roue de Deming**

Cette roue, aussi appelée PDCA comporte plusieurs étapes :

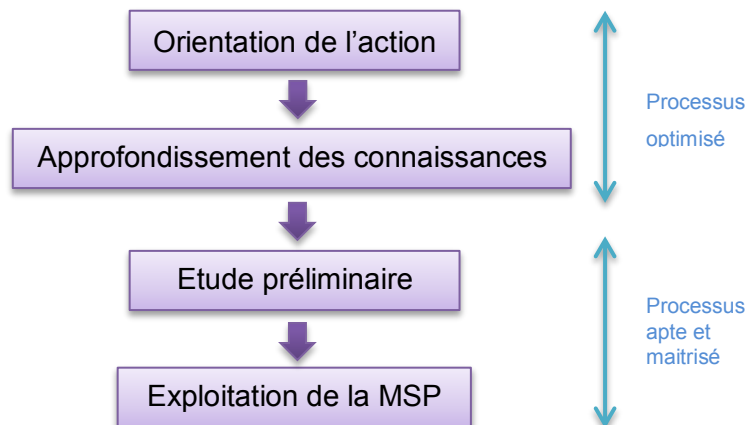
- « Plan » ou planifier : établir un plan, prévoir,
- « Do » ou développer : exécuter le plan,
- « Check » ou contrôler : vérifier les résultats,
- « Act » ou ajuster : ajuster les écarts, rechercher les points d'amélioration.

On peut remarquer une cale sous la roue constituée par le système de management de la qualité qui permet de ne pas revenir en arrière et d'améliorer continuellement les systèmes.

b. Maitrise statistique des processus

La maitrise statistique des processus est un ensemble d'action permettant d'évaluer, de régler et de maintenir un processus en état de fabriquer des produits conformes aux spécifications, avec des caractéristiques stables dans le temps.

La MSP se met en place en 4 étapes :



**Figure 7 : Grandes lignes de la MSP**

L'orientation de l'action se fait en 2 étapes :

- Le choix de la ligne de production (produit/processus) en fonction de critères d'entreprise, de critères humains (motivation, prise de conscience) ou de critères techniques (disponibilité en matériel et personnel, ligne stable, retour rapide),
- Mise en place d'une organisation : avec la direction pour le plan d'action, le budget. La constitution d'une équipe avec cadres, ingénieurs et opérateurs. Et enfin la formation aux outils et méthodes qualité ainsi qu'à l'utilisation des outils de la MSP.

L'approfondissement des connaissances sur le processus et le produit. Cela passe par la recherche des caractéristiques essentielles du produit, du processus et des moyens de contrôle. Puis on choisit quelles caractéristiques essentielles seront mises sous MSP, en préférant des caractéristiques processus plutôt que produit car elles interviennent en amont. Puis on met en place les moyens de contrôle de cette caractéristique en vérifiant qu'ils sont capables de respecter les exigences en matière de qualité compte tenu de leur variabilité.

Une étude préliminaire est ensuite réalisée, en choisissant un type de carte de maîtrise (qui permet de représenter l'évolution du paramètre mesuré au cours du temps), les paramètres d'échantillonnage, la collecte des premières données puis l'étude d'aptitude du processus qui permet de définir si un processus est apte et maîtrisé et peut donc supporter une MSP.

Enfin on exploite la MSP en temps réel pour maîtriser la qualité instantanée et à posteriori pour améliorer la qualité par optimisation des contrôles, harmonisation du comportement des opérateurs et mise en évidence de causes de variations.

### c. Lean management

Le « *Lean management* » est une méthode d'amélioration continue de la performance, en matière de productivité, de qualité, de coût et de délais par élimination des 7 types de gaspillages aussi appelés « *Mudas* » :

- Surproduction,
- Production défectueuse,
- Attente,
- Déplacement inutiles,
- Mouvements inutiles,
- Inefficacité (tâches inutiles),

- Stocks excessifs.

C'est une méthode pour repenser l'environnement de production et rendre le plus fluide possible le cycle allant des entrants au produit livré.

## 2. Outils principaux

En plus des méthodes qualité de nombreux outils sont utilisés quotidiennement, dans l'utilisation des méthodes qualité mais aussi de manière plus générale.

### A. Brainstorming

Il s'agit d'une technique de résolution de problèmes se pratiquant en groupe. Le groupe exprime un maximum d'idées sur un sujet donné.

Il se déroule en 4 phases :

- La constitution du groupe avec l'attribution des rôles d'animateur et de secrétaire,
- Le cadrage et la définition de la question de départ,
- La collecte des idées : en obtenir le plus possible, pas de critiques à l'égard des idées émises, rebond sur les idées des autres,
- La sélection des solutions applicables en fonction de critères ou d'une méthode de sélection (vote, short-list, discussion).

### B. QQQQCCP

Le QQQQCCP est une démarche de questionnement logique permettant de cerner une situation, un problème.

Lettre	Question	Exemple
Q	Qui ?	Responsable, acteurs...
Q	Quoi ?	Outil, objet...
O	Où ?	Lieu, trajet, service...
Q	Quand ?	Durée, fréquence, date...
C	Comment ?	Méthode, moyen, procédure...
C	Combien ?	Coût, quantité...
P	Pourquoi ?	Justification, intérêt...

Tableau 4 : QQQQCCP

### C. Diagramme de flux

Cet outil permet de représenter un procédé par ses étapes fonctionnelles. Cet outil peut par exemple être intégré dans une procédure pour décrire les étapes de fonctionnement du système procéduré.

Il faut indiquer le début et la fin du procédé en indiquant les étapes fonctionnelles entre ces limites. Ces étapes sont reliées entre elles par une flèche.

Des symboles sont utilisés pour représenter les différentes étapes :

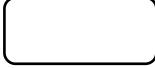
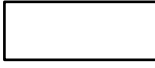
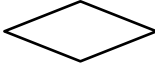



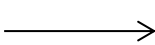
Symbole	Utilisation
	Début et fin du processus
	Etape fonctionnelle / Activité
	Choix
	Processus
	Document
	Inspection / Contrôle
	Connecteur entre deux symboles

Tableau 5 : Symboles des diagrammes de flux

Une fois le processus sous forme de diagramme il est important de vérifier s'il correspond au processus décrit au départ.

On peut parallèlement à ce diagramme ajouter des informations sur la personne qui réalise l'activité et par quels moyens.

### D. Questionnaire

C'est un outil qui permet de collecter et exploiter des informations rapidement. Sa construction doit être réalisée en fonction du but recherché. Un questionnaire bien construit doit être composé de questions simples et dont la réponse doit être :

- Une affirmation ou négation,
- Une cotation,
- Une sélection de choix en évitant les choix intermédiaire : « Mauvais – Bon », plutôt que « Mauvais – Moyen – Bon »,

- Un choix de réponses bien définies.

### E. Vote pondéré

C'est une technique de sélection finale de propositions en groupe.

Cet outil est à utiliser lorsqu'il n'y a pas de consensus, comme par exemple à la fin d'un brainstorming. Son utilisation est rapide et facile : donner une note à chaque proposition, faire le total pour chaque proposition et les classer.

Le classement doit être validé par tous les participants ou par vote à la majorité si l'unanimité est impossible.

### F. Matrice multi-critères

Il s'agit d'une technique de sélection finale de propositions de groupe selon différents critères préalablement définis. Cela permet une sélection des choix plus objective.

On réalise un tableau en listant les choix et les critères. Le choix obtenant le score le plus élevé est la solution.

Les critères peuvent être des critères de coût, gravité, délai, faisabilité... Ensuite on pondère chaque critère en fonction de son importance, par exemple 1 pour le critère le moins important, jusque 3 pour le plus important. Ensuite une note est attribuée à chaque choix vis-à-vis du critère (de 1 à 5 par exemple). La note est multipliée par le coefficient de pondération du critère. Enfin on fait le total des notes pondérées de chaque choix.

	Critère 1	Critère 2	Critère 3	Critère 4	Total
Pondération	1	3	2	2	
Choix 1	5	2	2	1	17
Choix 2	2	3	1	2	17
<b>Choix 3</b>	1	4	5	2	<b>27</b>

**Tableau 6 : Exemple de matrice multi-critères**

### 3. Outils spécifiques

Certains outils plus spécifiques sont utilisés en Qualité, principalement pour la recherche des causes d'un dysfonctionnement.

## A. Diagramme d'Ishikawa

Aussi appelée méthode des 5M, le diagramme d'Ishikawa permet de représenter les causes possibles d'un problème en les classant par famille. On l'appelle encore parfois arborescence en arête de poisson. Chaque arête partant de l'arête centrale représente un des 5M :

- Main d'œuvre : les personnes réalisant l'opération,
- Matériel : les équipements, machines, ustensiles utilisés,
- Matière : les composants utilisés dans l'opération,
- Méthode : la façon de réaliser l'opération,
- Milieu : l'environnement dans lequel est réalisée l'opération.

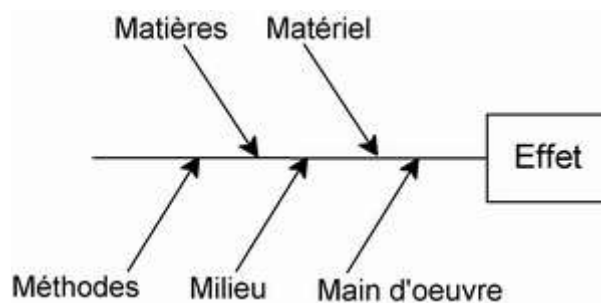


Figure 8 : Diagramme d'Ishikawa

A partir de l'effet (généralement un défaut) observé, on va chercher quel peut en être la cause et placer chaque cause sur l'arête correspondante.

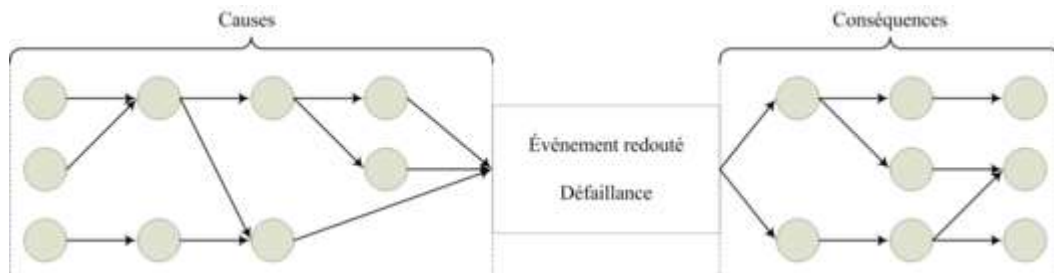
On peut parfois voir aussi des diagrammes 6M, qui incluent les moyens, et 7M qui incluent le management.

## B. 5 Pourquoi

Cet outil permet la résolution des problèmes en identifiant la cause racine. Cette méthode est associée à un diagramme d'Ishikawa. Après avoir mis en évidence une cause par les 5M, on va se demander pourquoi cette cause s'est produite. Et sur cette réponse de nouveau se demander pourquoi cela est arrivé et ainsi de suite jusqu'à obtention de la cause racine pour laquelle la question « Pourquoi ? » n'a plus de réponse. En pratique il se peut que la question « Pourquoi cette cause s'est produite » ne se pose que 1 ou 2 fois.

### C. Arbre des causes et conséquences

Cet outil permet de déterminer l'enchaînement et les combinaisons d'évènements pouvant conduire à un défaut ou un évènement non désiré.



**Figure 9 : Arbre des causes et conséquences**

On recherchera par cet outil à empêcher une cause de se produire et/ou réduire les conséquences de cette défaillance.



### III. Freins et risques du système qualité

Nous avons donc vu différents systèmes qualités et les outils principaux qui permettent leur bonne application. Cependant, mettre en place ou développer un système qualité peut se révéler compliqué si différents facteurs ne sont pas réunis.

#### 1. Direction non impliquée

Le premier frein au système qualité est une direction non impliquée dans sa gestion. En effet, comme nous l'avons vu dans la description d'un système qualité, tant pour l'ICH, la FDA ou l'ANSM, la Direction a une part primordiale dans la bonne gestion et la bonne tenue d'un système qualité.

La Direction peut ne pas être impliquée dans le système qualité pour divers motifs. Ces motifs peuvent être :

- Directement dus à la direction :
  - ✓ Manque de temps, d'envie ou de motivation,
  - ✓ Le système qualité n'est pas incluse dans le plan stratégique de l'entreprise,
  - ✓ La qualité est vue comme un système sans valeur ajoutée, voir déficitaire.
- Dus indirectement à la direction :
  - ✓ La direction n'est pas impliquée dans la gestion du système qualité,
  - ✓ Système mature et « routinier ».

Les freins dus indirectement à la direction peuvent être corrigés de manière efficace et rapide. Pour le premier point : en impliquant la direction dans le système qualité. En effet, la gestion d'un système qualité efficace doit impliquer la direction. Il sera donc nécessaire de redéfinir l'organisation du système qualité en y impliquant la direction par les revues de direction, la politique de l'entreprise qui inclue la qualité et un flux d'informations sur le système qualité comprenant la direction. Pour le second point : il est nécessaire de réinstaurer une amélioration continue, ne pas se laisser endormir par la routine d'un système qualité mature. Le frein de ce genre de système est de penser qu'un système qualité est efficace et adapté car il remplit sa mission. Mais un système qualité réellement efficace cherchera constamment à être amélioré car l'entreprise évolue continuellement.

Les freins dus directement à la direction sont plus délicats à corriger. Dans ce cas il est nécessaire de mettre en place un véritable changement de mentalité au sein de la direction. Si la direction est réceptive, repositionner le système qualité comme stratégie d'entreprise sera rapide mais si la direction est peu réceptive il sera essentiel de changer la vision que

peut avoir le système qualité. En effet, si la direction est peu impliquée c'est généralement car elle ne perçoit pas correctement les bénéfices, tant organisationnel que financier, que peut lui apporter un système qualité. Il faut donc redéfinir directement avec la direction les avantages qu'apporte un système qualité. Un produit conforme, des clients rassurés, le coût de la qualité inférieur au coût de la non-qualité et la nécessité pour les instances réglementaire. Même si ce dernier point doit être utilisé avec parcimonie pour ne pas tomber dans l'effet inverse et voir le système qualité comme une exigence réglementaire plus qu'un système nécessaire à l'entreprise.

## 2. Personnel non impliqué

Un autre frein majeur au système qualité est la non-implication du personnel. En effet, si la direction doit être impliquée dans le système qualité le personnel opérationnel aussi doit en être un acteur majeur.

Les opérationnels peuvent se sentir non impliqués pour divers motifs. Un des motifs principaux est le sentiment que la qualité ne les implique pas et ne leur apporte aucun bénéfice. Il est donc important de resituer la qualité comme un apport pour le travail quotidien des opérationnels, quelque chose qui ne soit pas seulement un carcan imposé et dirigé par la direction mais un outil qui prend en compte leur expérience, leur métier et leur savoir. Il faut également que la qualité soit perceptible par les opérateurs, qu'elle ne se limite pas au calcul d'indicateurs, aux objectifs, aux procédures mais qu'elle apporte de réelles évolutions au quotidien, des choses visibles, perceptibles par les opérationnels.

De plus il est important d'impliquer les opérateurs car ils sont les plus proches du terrain, des produits, des services et qui peuvent faire remonter les non-conformités importantes pour gérer la qualité du produit et accumuler des connaissances.

## 3. Qualité vue comme une exigence

Pour la bonne tenue d'un système qualité il est indispensable que la qualité soit vue comme un outil, une fonction partie intégrante de l'entreprise plutôt qu'une exigence imposée par les agences, les lois ou simplement un outil pour contenter les clients de l'entreprise.

La qualité doit provenir d'une réelle volonté d'entreprise, non pas pour contenter une exigence mais car la motivation de l'industriel est la mise en place et l'amélioration de la qualité au sein de son entreprise.

Si la qualité est vue comme une obligation, que ce soit par la direction ou par les opérationnels, l'efficacité du système sera diminuée car l'envie, la motivation et l'implication seront moindres.

#### 4. Coût de la qualité

Le dernier frein à la mise en place d'un système qualité est le coût de cette mise en place ou de l'entretien de ce système qualité. En effet, la mise en place implique des ressources qui ont un coût. Plus le nombre de ressources déployées à cette mise en place sera important, plus le coût du système qualité sera élevé. Aux ressources il faut ajouter le coût du matériel, des moyens mis en œuvre pour réaliser le système qualité.

Suite à la mise en place du système qualité il faut ajouter tous les coûts liés à la formation du personnel : le temps passé à la formation, les supports de formation, la perte de temps production des collaborateurs se faisant former.

Le coût du système qualité est à comparer aux gains qu'il peut générer. Les gains peuvent être nombreux mais difficilement calculables à priori.

## IV. Pharmacien Responsable

### 1. Définition (12)

Le poste de Pharmacien Responsable est un poste spécifiquement français. En effet, ce poste correspond au niveau européen à une « *Qualified Person* » mais avec des responsabilités élargies. Ce poste est encadré par le Code de la Santé Publique qui définit sa position et son rôle. Tout laboratoire pharmaceutique doit posséder un pharmacien responsable. Si le laboratoire possède plusieurs sites le pharmacien responsable doit déléguer ses responsabilités sur chaque site à un pharmacien délégué.

Le poste de pharmacien responsable est un véritable poste de décision dans l'entreprise puisqu'il est nommé par le conseil d'administration de l'entreprise et siège à ce même conseil.

En France, et plus particulièrement dans les petites structures, le pharmacien responsable possède également le rôle de Directeur Qualité. En effet, les missions du directeur Qualité sont souvent englobées par celles du Pharmacien Responsable. Il est donc souvent utile d'attribuer ces 2 postes à la même personne pour optimiser son effectif.

Comme son nom l'indique le Pharmacien Responsable est responsable des activités pharmaceutiques réalisées par l'entreprise. A ce titre il peut être poursuivi personnellement et individuellement en justice.

### 2. Fonctions

Les fonctions du pharmacien responsable sont définies dans l'article R.5124-36 du code de la santé publique. Sa fonction principale est l'organisation et la supervision des opérations pharmaceutiques de la société selon les activités du site pharmaceutique et en particulier :

- Le suivi pharmaceutique avec la fabrication et la libération de lots, le suivi avec les réclamations et les rappels, le stockage et la distribution,
- L'importation et exportation,
- La pharmacovigilance,
- L'information médicale,
- Les activités de promotion : publicité et formation de la visite médicale,
- Signe les demandes d'AMM et autres documents liés à sa mission,
- Participe à l'élaboration du programme de recherche et d'études.

Le pharmacien responsable participe également aux délibérations dans les sphères de gestion de l'entreprise (conseil d'administration, de surveillance...) ayant une fonction exécutive lorsque ces délibérations concernent une des responsabilités du pharmacien responsable.

### 3. Compétences (13)

De par son rôle central dans l'organisation et la gestion de l'entreprise, le pharmacien responsable doit posséder de nombreuses compétences diverses et variées :

- **De la rigueur.**

Son rôle de management et de garant du respect des opérations pharmaceutique font que le pharmacien responsable est souvent vu comme une référence au sein de l'entreprise. Il doit être rationnel, rigoureux dans la rédaction de procédures, dans les méthodes, sa capacité à définir clairement qui fait quoi et pour quand. Attention toutefois à ne pas tomber dans la rigidité symbolisée par une absence totale de souplesse, ce qui entraîne très souvent des conflits au sein de l'entreprise.

La rigueur passe également par la mise en application des principes qu'on souhaite véhiculer, à soi-même. En effet, pour être crédible et donner l'exemple il faut d'abord appliquer à soi-même les valeurs qu'on souhaite véhiculer aux autres collaborateurs.

- **Une expertise technique.**

Le pharmacien responsable, souvent directeur qualité gère le système qualité de l'entreprise. Mettre en place et optimiser un système qualité demande une parfaite connaissance du ou des référentiels qualités et de leurs exigences. Maîtriser parfaitement le domaine technique et réglementaire dans lequel on évolue permet d'être en mesure de le simplifier, de l'optimiser tout en étant en conformité avec les exigences. Cette maîtrise doit entraîner une prise de risque maîtrisée avec les référentiels, c'est-à-dire avoir un regard constructif sur les points du référentiel qui n'apportent pas de valeur ajoutée à l'entreprise et qui peuvent entraîner des contraintes inutiles.

- **Capacité de communication.**

Compte tenu des nombreux interlocuteurs que possède le pharmacien responsable il doit être un bon communicant. Pour valoriser et faire adhérer ses collaborateurs au système qualité en place, pour savoir communiquer auprès des auditeurs ou des inspecteurs, sont autant de situations où il est nécessaire d'avoir de bonnes capacités de communication. Il doit également pouvoir manier les différents supports de communication : écrit (rédaction des procédures, affichage organisé, journaux

d'entreprise), électronique (rédaction des mails, intranet d'entreprise), verbale (intervention en réunion, prise de parole en public) voire communication événementielle.

- **De la pédagogie.**

Dire les choses en étant un bon communicant et rigoureux ne suffit pas forcément pour qu'elles s'accomplissent. Il faut savoir l'expliquer, rendre les choses simples et plus compréhensibles pour qu'elles puissent être plus facilement assimilées. Il est nécessaire de savoir expliquer des choses compliquées avec un langage simple. Le pharmacien responsable peut inculquer par l'apprentissage une véritable culture de la qualité et ainsi convaincre durablement ses collaborateurs, ce qui est beaucoup plus efficace qu'une démarche par la sanction (audits, inspections, direction).

- **Un enthousiasme positif.**

Le pharmacien responsable doit pouvoir fédérer ses équipes sans devoir nécessairement user de son pouvoir hiérarchique. Pour réaliser cela l'émotionnel entre en compte et beaucoup de facteurs influencent ce principe : être reconnu, être soutenu par la direction, avoir des résultats probants, un bon communicant, véhiculer une image dynamique... Autant d'éléments permettant d'entraîner les collaborateurs dans sa démarche mais avec un principe fondamental : toujours positiver pour ne pas tomber dans une morosité qui peut être préjudiciable à l'ambiance globale et à l'avancement de l'entreprise. Il faut donc être positif et enthousiaste pour motiver les équipes à avancer avec soi.

- **Être ouvert d'esprit.**

En tant que directeur qualité le pharmacien responsable doit veiller à se tenir informer des évolutions dans le domaine de la qualité pour être force de proposition dans le domaine de la qualité, par des nouveaux outils à mettre en place, des nouvelles méthodes, de nouvelles approches. Il doit être constamment à la recherche d'innovations et être attentifs aux nouvelles activités. Cela implique la participation à des colloques, des congrès, la rencontre avec des confrères pour échanger, la lecture de revues spécialisées, du benchmarking, la visite d'autres entreprises pour ainsi développer ses connaissances personnelles et enrichir celles de l'entreprise.

---

3EME PARTIE : MISE EN PRATIQUE DE  
L'OPTIMISATION D'UN SYSTEME QUALITE  
DANS UNE PME PHARMACEUTIQUE

---

## I. Les PME pharmaceutiques

### 1. Définition

La taille d'une entreprise est définie selon 3 critères :

- Son effectif,
- Son chiffre d'affaire annuel,
- Son bilan total annuel.

La commission européenne, selon une recommandation, définit les petites et moyennes entreprises comme une entreprise dont l'effectif est inférieur à 250 personnes et dont le chiffre d'affaire n'excède pas 50 millions d'euros ou dont le total du bilan annuel n'excède pas 43 millions d'euros (14).

La France possède en 2010 172 PME pharmaceutiques (15).

### 2. Contexte socio-économique (16)

Les entreprises du médicament occupent une part importante de l'économie française. On estime à plus de 100 000 personnes employées directement par les entreprises du médicament, pour un chiffre d'affaire de 52 milliards d'euros et une balance commerciale, c'est-à-dire la différence entre les exportations et importations à +7 milliards d'euros.

L'industrie pharmaceutique est assez peu concentrée en France, c'est-à-dire qu'il existe de nombreuses entreprises de plus ou moins grande taille, ce qui est notamment dû au fait que l'industrie pharmaceutique française a pour origine les officines et non les grands groupes chimiques comme cela peut être le cas dans d'autres pays.

On peut observer 4 pôles majeurs dans l'industrie pharmaceutique française : la région parisienne, la région Rhône-Alpes, la région Centre et la Haute Normandie.

Compte-tenu de ce contexte français propice aux PME pharmaceutiques il est d'autant plus intéressant d'étudier cette possibilité d'optimisation.



## II. Principes de l'optimisation d'un système qualité

Quelques grands principes généraux permettent d'optimiser un système qualité. Optimiser est le fait de « *Donner à une machine, une entreprise le rendement optimal en créant les conditions les plus favorables ou en tirant le meilleur parti possible.* » (17).

Il s'agit par ces principes de faire mieux, plus rapidement, plus efficacement sur un certain nombre de points tout en restant conforme aux exigences des référentiels pharmaceutiques.

### 1. Simplification

Un des premiers principes de l'optimisation est la simplification. Souvent les systèmes construits sont complexes et fastidieux ce qui n'est pas forcément dû à une mauvaise construction du système mais plutôt à un désir de respecter scrupuleusement les exigences réglementaires. Cette envie de « ne rien oublier » entraîne souvent des systèmes lourds, complexes, avec des activités inutiles à faible valeur ajoutée mais conformes. Ces systèmes sont donc très consommateurs d'énergie et de temps et il est nécessaire pour optimiser son système de remettre le remettre en cause et de chercher à le simplifier pour ôter les activités inutiles ou peu importantes.

Cette démarche de simplification peut être incluse dans du lean management. En effet, comme vu dans les outils spécifiques d'un système qualité, le lean management cherche à éradiquer les gaspillages comme les actions inutiles, l'attente. Appliquer ce principe aux systèmes qualités va permettre de le simplifier et donc de l'optimiser, en gagnant du temps, des ressources et au final de l'argent.

Cependant, cette simplification doit s'accompagner d'une analyse de risques sur les changements effectués. Même si elle engage à de nombreuses économies, la simplification ne doit pas augmenter le risque lié à certaines activités. Le but étant de ne pas simplifier pour en faire le moins possible mais pour réduire les activités à faible valeur ajoutée ou créant des contraintes inutiles.

### 2. Les risques maîtrisés

La simplification initiée dans l'optimisation des systèmes qualités ne doit pas entraîner d'écarts avec les référentiels s'appliquant à l'entreprise. La maîtrise et la connaissance de ces référentiels, par les collaborateurs chargés de l'optimisation, permet d'amener une prise de risque maîtrisée pour jongler avec les référentiels et ainsi simplifier les systèmes tout en restant en conformité.

Le Directeur Qualité doit donc positionner son système vers une limite, une zone de conformité tolérable qui peut être représentée comme suit :

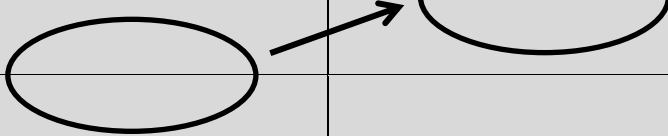
	Système qualité	
Zone de non-conformité (Inacceptable)		
Zone de conformité (Tolérable)		
Zone de conformité (Pertinente)		
Zone de conformité (Confortable)		
	Avant	Après

Tableau 7 : Optimiser un système qualité vers la limite

La zone de conformité confortable est une zone définie par un système en parfaite concordance avec le référentiel, sur le papier, mais souvent cette zone est irréalisable au niveau opérationnel. L'objectif est donc de ne pas construire et constituer son système qualité autour de cette zone.

La zone de conformité pertinente est le but de toute organisation, être conforme aux exigences et avoir des activités avec une réelle valeur ajoutée.

La zone de conformité tolérable est définie par des activités du système dont la mise en œuvre peut se révéler compliquer et qui seront simplifiées en les amenant dans cette zone. On cherchera à s'affranchir de contraintes inutiles tout en restant dans la conformité.

### 3. Répartir les tâches

Une source de perte de temps pour les collaborateurs d'un système qualité est la réalisation d'activités pour le compte d'un autre service car il n'est pas impliqué ou ne souhaite pas le faire.

Il est important, pour optimiser le temps des personnes ayant la responsabilité du système qualité, que chaque service réalise ses propres activités. Le système qualité peut apporter son aide pour la réalisation de ces activités, surtout lorsqu'elles sont complexes, mais la réalisation doit toujours retourner au service en ayant la charge. De plus, déléguer ou rendre des activités à d'autres services peut être accompagné d'une optimisation du système car ce nouveau gestionnaire aura souvent un esprit critique sur le système, ce qui pourra amener à une amélioration, une simplification.

Dans l'idéal on se retrouve donc avec des systèmes pilotés par les acteurs du système, en impliquant les autres services dans leur entièreté, des managers jusqu'aux opérateurs. Ainsi,

cela permet d'engager les opérationnels dans les systèmes qualités et d'avoir une qualité qui implique toutes les strates et les services de l'organisation.

### III. Manuel Qualité

#### 1. Utilisation

Le manuel qualité est un document spécifiant le système de management de la qualité d'un organisme. L'ICH Q10 recommande sa rédaction et il doit comporter :

- La politique qualité de l'entreprise,
- Le champ d'application du système qualité,
- L'identification des processus du système qualité avec leur séquençement, leurs liens et interdépendances,
- Les responsabilités de la direction au sein du système qualité.

Ce document est un moyen de communication, il doit donc être compréhensible.

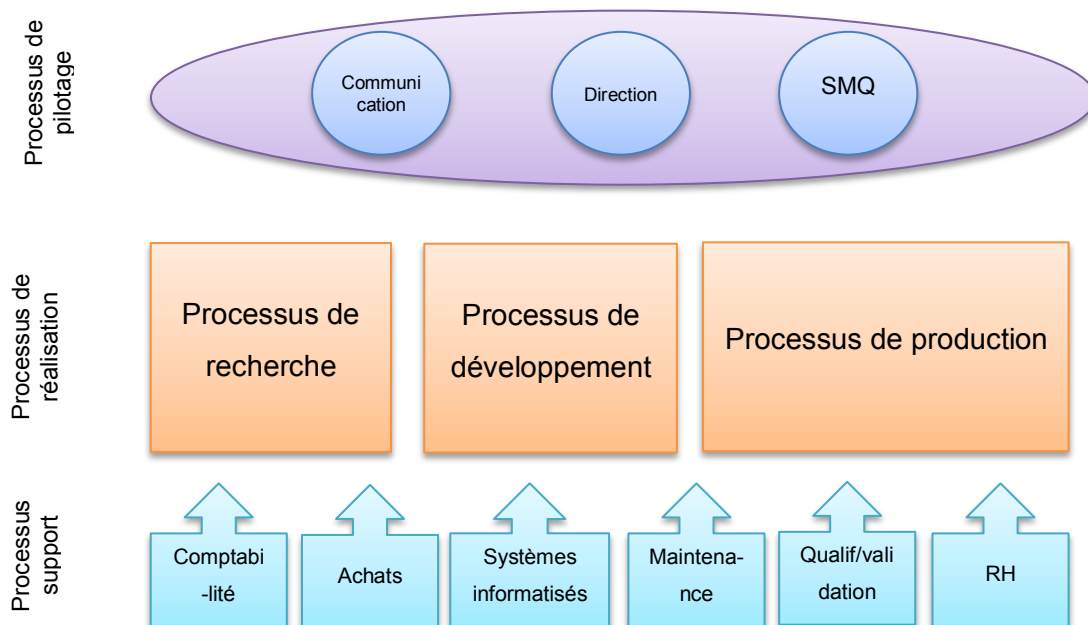
En fonction de la construction des processus de l'entreprise et de leur description, le manuel qualité peut rapidement se révéler incompréhensible car très lourd, long et remplis d'informations inutiles pour la compréhension du système qualité de l'entreprise.

En effet, si la description de la politique qualité, du champ d'application et de l'implication de la direction sont peu variables, la description des processus peut être complexe.

#### 2. Optimisation

L'optimisation du manuel qualité passe donc par une optimisation des processus de l'entreprise. Les processus de l'entreprise peuvent être optimisés en réduisant leur nombre ou en repensant leur organisation.

On peut trouver un schéma général commun aux PME pharmaceutiques pouvant varier en fonction des activités réalisées par l'entreprise et qui serait constitué par :



**Figure 10 : Représentation d'une cartographie des processus**

On peut donc trouver les 3 grands types de processus :

- Un grand processus de pilotage comportant plusieurs activités comme ceux de la direction, de communication,
- Les processus de réalisation en fonction du ou des cœurs d'activités de l'entreprise,
- Les processus supports, indispensables à la bonne gestion de l'entreprise.

Cette cartographie succincte mais représentant les principaux processus de l'entreprise est intégrée dans le manuel qualité de l'entreprise. Ensuite chaque processus peut être défini et expliqué dans le manuel. Chaque processus sera introduit par une fiche descriptive, ici encore on peut optimiser cette explication pour ne garder que les éléments principaux et utiles du processus.

Description générale	Description optimisée
Pilote du processus	Pilote du processus
Objectifs	Objectifs
Activités	Activités
Indicateurs (pas de limites)	Indicateurs (max. 2)
Données d'entrée/sortie	Données d'entrée/sortie
Interactions avec les autres processus	
Documentation utilisée	
Client du processus	
Outils du processus	
Postes impactés	

**Tableau 8 : Comparaison des fiches processus**

On remarque dans le tableau 8 qu'une fiche processus optimisée comporte 5 parties contre plus du double pour une fiche processus normale. Les informations retirées pour l'optimisation n'étaient pas forcément inadéquates mais étant donné que le processus est expliqué par la suite, il peut être inutile de représenter des informations lourdes expliquées ensuite. Les informations les plus pertinentes sont donc décrites dans la fiche processus : le pilote, les objectifs, un diagramme représentant les activités du processus, les données d'entrée et de sortie du processus et enfin les indicateurs permettant de mesurer l'efficacité du processus.

Dans un souci d'optimisation on limite généralement les indicateurs à 2 ou 3 par processus. En effet, le calcul d'un indicateur est souvent chronophage et bien qu'il peut être utile d'en calculer 6 ou 10 pour avoir une vision globale du fonctionnement du processus, généralement se limiter à calculer les 2 ou 3 indicateurs principaux permet d'en venir aux mêmes conclusions pour des coûts moindres.

Après la fiche processus sera rédigée une explication du processus avec ses activités et leur déroulement. On peut au fil de ces explications définir les points laissés de côté pour la fiche processus et qu'il peut être utile d'expliquer, comme les interactions, les documents et moyens utilisés par le processus ou les activités. Il faut toujours penser que cette explication peut être lu aussi bien par un néophyte venant d'intégrer l'entreprise que par un inspecteur expérimenté. Dans ces deux cas il est préférable de rédiger des explications claires et courtes pour retenir seulement les informations essentielles.

Le gain au niveau du manuel qualité par l'optimisation des processus de l'entreprise et de leur explication peut être non négligeable. Il peut être aisé de réduire d'au moins 30% la taille des explications.

## IV. Documentation

### 1. Système documentaire

Au sens de la norme les documents sont des informations formalisées qui servent de modèle pour effectuer un travail. Ce sont des référentiels, des règles d'activité.

Il est donc important de maîtriser ces documents :

- Les approuver pour vérifier qu'ils correspondent à l'utilisation qui en sera faite,
- Les mettre à jour périodiquement,
- Les rendre disponible là où le travail s'effectue,
- Les archiver ou les détruire,
- L'identification des différents documents.

Généralement les documents sont maîtrisés par un système documentaire bien construit souvent représenté par une pyramide documentaire :

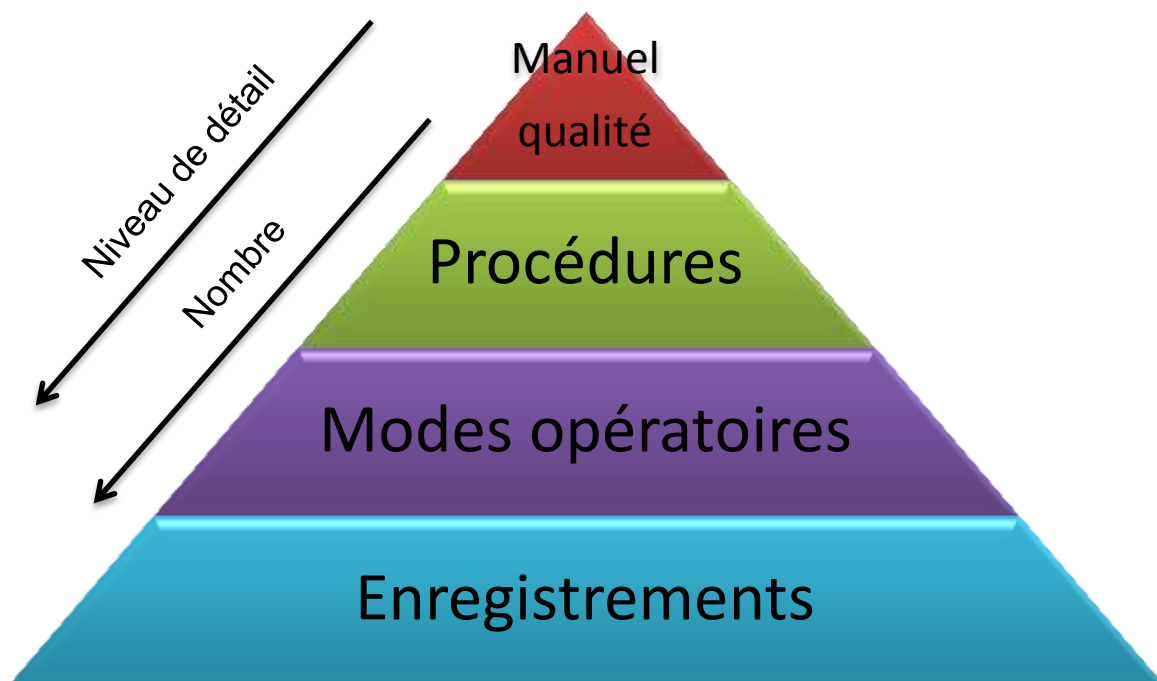


Tableau 9 : Pyramide documentaire

Le manuel qualité est le document maître expliquant le système qualité.

Les procédures doivent être peu nombreuses et doivent détailler les grands systèmes de l'entreprise.

Au niveau des modes opératoires on peut inclure tous les documents utilisés de manière pratique et expliquant en détail comment réaliser une opération. On y trouve donc les modes

opératoires mais aussi les protocoles, les rapports, les monographies utilisées au laboratoire de contrôle ou encore les spécifications.

Enfin, à la base de la pyramide sont les enregistrements. Ils servent à démontrer que quelque chose a été fait. Ils incluent tous les documents pouvant être renseignés ou remplis directement par un collaborateur ou un programme. On trouvera donc les dossiers de lots, logbooks ou les formulaires.

Dans un système documentaire les documents doivent être construits, écrits, revus et distribués avec soin. On doit s'assurer que leur contenu est en accord avec les spécifications produit et/ou le dossier d'AMM et de fabrication.

La copie de documents de travail depuis le document « maître » ne doit pas occasionner d'erreurs de copie.

Les documents doivent être approuvés, signés et datés par les personnes autorisées et appropriées. Le contenu des documents doit être sans ambiguïté et le document doit être identifiable de manière unique, par exemple par un code numéroté.

Il est également conseillé de rédiger les documents dans un style direct pour être clair et précis.

Les documents doivent être régulièrement revus pour les mettre à jour et les améliorer continuellement, ils ne doivent pas contenir de notre manuscrite, exception faite des documents d'enregistrement pour lesquels des espaces suffisants sont laissés pour y inscrire les données.



On peut voir le cycle de vie d'un document par une roue, avec les différentes étapes décrites auparavant.

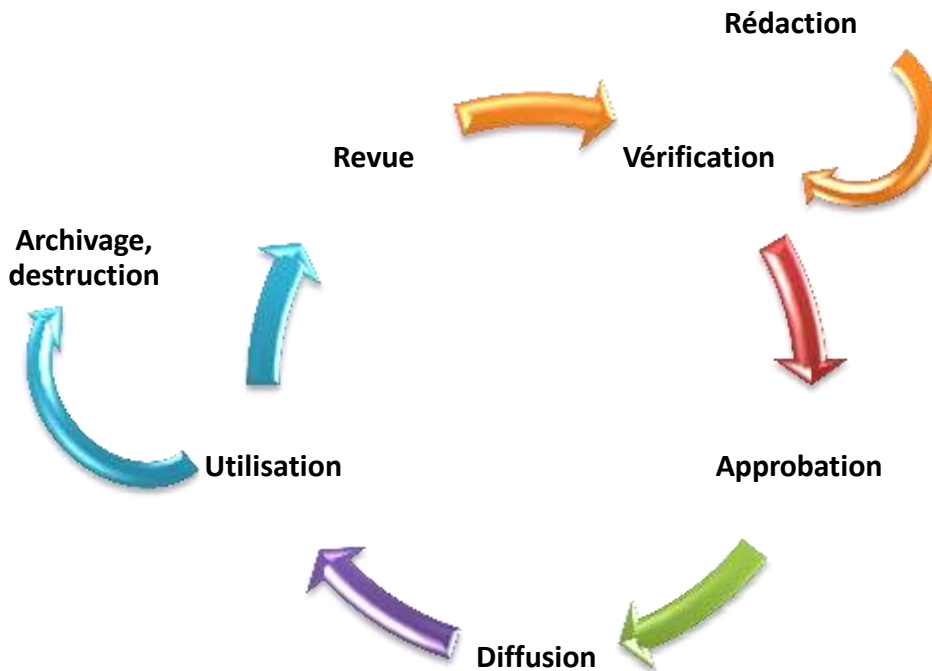


Figure 11 : Cycle de vie d'un document

## 2. Optimisation

Une des bases de l'optimisation d'un système documentaire est l'utilisation d'une GED (Gestion Électronique des Documents). Ce programme informatique permet de gérer informatiquement les documents de l'entreprise. Il peut classer et indexer les documents de l'entreprise pour les retrouver facilement, les stocker de manière sécurisée ainsi que les sauvegarder. Une GED a également comme fonctions la diffusion des documents sous forme électronique et peut gérer leur archivage.

La GED a donc comme avantages de :

- Faciliter la revue des documents. Après l'écriture le document peut être envoyé par la GED aux vérificateurs et approbateurs qui pourront signer électroniquement le document,
- Faire des économies de papier. Les documents sont gérés électroniquement on peut donc s'affranchir de l'utilisation du papier,
- Faciliter l'accès aux documents. En effet, la GED est accessible à tous les collaborateurs, on peut donc facilement accéder à un document. De plus, l'indexation

des documents permet de les retrouver facilement par leur titre, leur numéro ou leur service,

- Répondre aux exigences qualité. Car la GED permet de gérer efficacement les documents et répondre aux exigences qualité en matière de document : signature, indexation, contrôle, archivage, revue, etc.

On a donc des économies financières et de productivité par l'utilisation d'une GED. Cependant, la mise en place et l'utilisation d'une GED implique des coûts qui peuvent être non négligeables. Il faut également penser à la formation du personnel car l'utilisation de la GED par un collaborateur doit se faire après qu'il ait été formé.

Outre l'utilisation d'une GED on peut aussi optimiser son système documentaire en déléguant la gestion de certains documents à des services autres que l'Assurance Qualité. En effet, si les documents doivent obtenir l'approbation de l'Assurance Qualité en vue de vérifier leur bon contenu et mise en forme rien n'empêche de déléguer leur gestion au service utilisateur du document.

Si la PME ne peut ou ne souhaite pas mettre en place de GED, d'autres solutions sont disponibles pour optimiser son système documentaire.

Les points d'optimisation sont proches des avantages d'une GED :

- Faciliter la revue des documents en diminuant le nombre de vérificateurs du document, tout en conservant un contenu de qualité et une approbation faite par l'Assurance Qualité,
- Optimiser la rédaction des documents en étant court et concis, ne garder que l'essentiel et ainsi faciliter la lecture et la compréhension des documents,
- Mettre en place un système de renouvellement de document. En effet, les documents, et surtout les procédures, doivent être revue périodiquement (tous les 3, 4 ans). Afin de gagner du temps et des ressources il peut être mis en place un système de renouvellement qui permet de renouveler l'approbation du document pour 3 ou 4 ans supplémentaires si aucune modification n'est réalisée sur le processus. Ainsi le document sera réellement revu au bout de 2 cycles de vie si aucune modification sur le processus n'est apportée,
- Grouper les documents ayant une utilisation proche afin de réduire le nombre global de documents,

## V. Formation

La formation fait partie intégrante d'un système qualité.



**Figure 12 : Cycle de formation**

Régulièrement l'encadrement va évaluer les compétences : les connaissances nécessaires à la bonne activité du processus, de l'entreprise et les connaissances existantes apportées par le personnel en place. On a donc une différence entre les connaissances requises et acquises. Pour combler cette différence il existe 2 solutions :

- Le recrutement d'un nouveau collaborateur pour combler cette différence,
- La formation d'un collaborateur afin de combler la différence.

Le premier point du cycle de formation est de définir les compétences nécessaires généralement par poste et par fonction, ce qui aboutit à la création d'une fiche de poste récapitulant le besoin en compétences. A partir de ces compétences on peut identifier les besoins en formation et ainsi répondre entièrement à la fiche de poste. Chaque année un entretien d'évaluation permet de remettre à jour le besoin en formation.

Suite à l'identification des besoins en formation il sera établi un plan de formation qui permet de justifier le budget nécessaire à la réalisation des formations mais aussi à optimiser la planification des formations afin qu'elles génèrent le moins de turbulences dans l'activité de l'entreprise. Il faut aussi définir clairement le besoin en formation pour ainsi répondre précisément à : « A l'issue de la formation la personne doit être capable de... ».

Le collaborateur effectue ensuite les formations prévues par le planning. Suite à cela, ces formations seront évaluées de 2 manières :

- En vérifiant leur bonne réalisation, calculant le pourcentage de formations effectuées sur celles prévues, ou encore les formations effectuées mais non prévues,
- En évaluant les acquis de la formation reçue par le collaborateur.

Enfin on conservera une trace des formations effectuées en interne ou en externe, les plans de formation et les comptes rendus des entretiens d'évaluation.

On conservera un dossier par collaborateur dans lequel on conservera toutes les traces des formations, des évaluations, la fiche de poste. Ce dossier constituera le classeur de formation.

Il est également utile de distinguer 2 types de formation :

- Les formations initiales : destinées à un collaborateur voulant se former dans un domaine donné et dans lequel il n'a jamais été formé,
- Les formations continues : pour les collaborateurs déjà formés dans ce domaine mais voulant se perfectionner ou approfondir leurs connaissances.

## 1. Optimisation

Le but de l'optimisation du système de formation est de conserver un niveau de connaissance suffisant des collaborateurs tout en réduisant le temps, le nombre et le coût des formations.

Pour cela on peut mettre en place des formations « flash ». Ce sont des formations de courte durée, sur un sujet précis, réalisées en interne et qui permettent de remettre rapidement à jour les connaissances. Elles peuvent notamment être mises en place lors de CAPA pour resensibiliser de manière formelle le personnel et ainsi éviter une future erreur causée par un oubli ou un manque de connaissance.

L'optimisation consiste aussi à adopter un nouveau mode de formation constitué par l'e-learning. C'est un nom générique pour la rencontre des formations et d'interne. Ce terme désigne les formations réalisées par l'intermédiaire d'un réseau. Le principal avantage de ce type de formation est qu'elle permet au collaborateur de suivre son apprentissage à son

rythme et selon ses disponibilités depuis son bureau. On gagne donc du temps de travail effectif sur site tout en conservant les formations. On évite également les frais liés au déplacement jusqu'au lieu de réunion si celui-ci est externe à l'entreprise.

De la même manière que le e-learning, les méthodes de formation au bureau permettent d'optimiser le temps des collaborateurs, on peut donc avoir les formations téléphoniques utilisées par exemple pour les formations linguistiques, des formations en visioconférence ou sur CD-rom.

Certaines formations informatiques possèdent même leur propre mode d'évaluation des connaissances. Ce qui permet de gagner du temps dans le traitement de la formation.

## VI. Feuilles de calcul Excel

### 1. Utilisation

Les feuilles de calcul Excel sont des fichiers informatiques utilisées principalement pour la réalisation de calculs. Elles peuvent être utilisées par le service Contrôle Qualité ou la Production pour calculer des rendements, des moyennes sur les essais matières réalisés au laboratoire ou faire des études statistiques.

Ces feuilles de calcul, très utiles, peuvent avoir un gros impact du point de vue pharmaceutique, par exemple pour effectuer les calculs générant les résultats libérateurs sur les matières ou les produits finis. Il est donc important de s'assurer que les calculs effectués correspondent bien à ceux décrits dans les procédures et qu'ils sont bien renseignés dans le fichier Excel. Lorsqu'un programme informatisé (ici le fichier Excel) remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance qualité. Le risque lié au processus ne doit pas augmenter.

La feuille de calcul doit donc être validée. La validation, selon sa définition, est une opération destinée à démontrer que tout procédé ou toute procédure utilisée pour la fabrication, le contrôle du produit fini ou le conditionnement conduisent effectivement au résultat attendu.

### 2. Système de validation

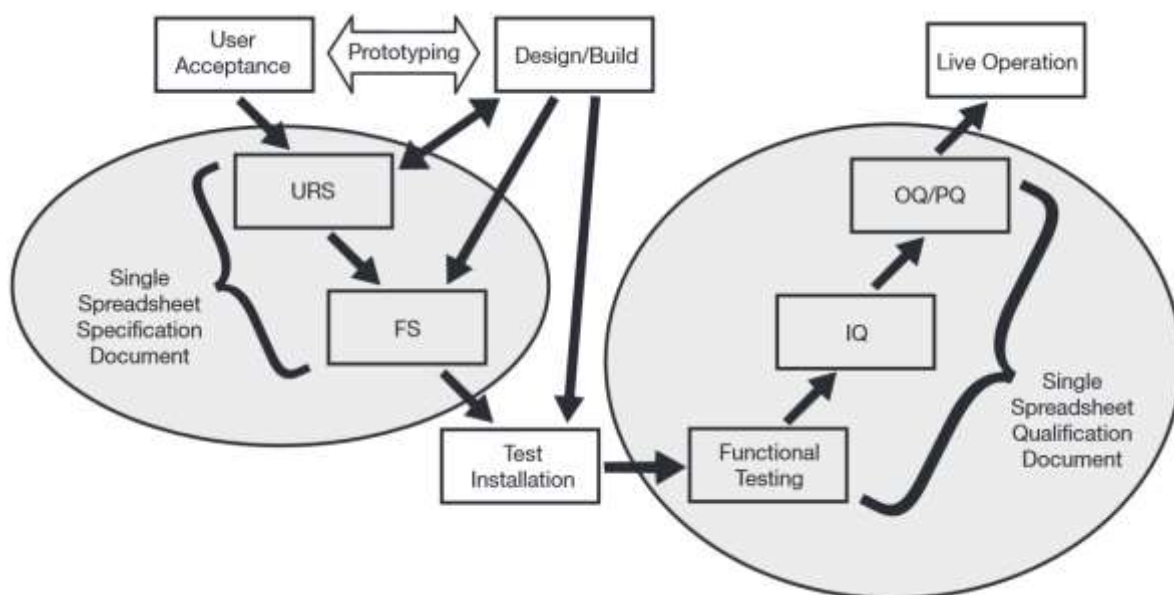
Selon la FDA (18), le système de construction et validation des feuilles de calcul doit considérer les points suivants :

- Verrouiller les cellules de la feuille de calcul sauf celles dans lesquelles l'utilisateur entrera les données,
- Mettre la feuille de calcul en lecture seule, avec une protection par un mot de passe pour que seules les personnes autorisées modifient la feuille de calcul,
- Construire la feuille de calcul de manière à ce que les données en dehors des conditions acceptables soient rejetées (par exemple le rejet des données non-numériques),
- Vérifier manuellement les calculs en entrant des données « extrêmes », aussi bien que des données attendues pour vérifier la robustesse de la feuille de calcul,
- Tester la feuille de calcul en entrant des données insensées,

- Conserver un enregistrement de la feuille de calcul avec les cellules contenant les formules. Utiliser un système de change control pour les feuilles de calcul et utiliser un système de numéro de version,
- Revalider périodiquement les feuilles de calcul. Cette revalidation doit comporter une vérification des formules et une vérification manuelle des calculs.

Pour répondre à ces différentes exigences, un système permettant de valider les feuilles de calcul doit être mis en place.

Un système idéal doit comporter ces différentes étapes pour la validation d'une feuille de calcul :



**Figure 13 : Modèle de validation d'une feuille de calcul**

La feuille de calcul est construite selon l'utilisation qui en sera faite. Une fois la feuille de calcul construite et verrouillée de sorte à ce qu'elle ne soit plus modifiable on va réaliser une analyse de risques et rédiger un document listant les URS (User Requirement Specification) et FS (Functional Specification). Il s'agit par ce document de lister les besoins de la feuille de calcul et les fonctions qu'elle doit remplir. Ensuite une phase de qualification est réalisée. La qualification consiste à apporter la preuve qu'un matériel/programme fonctionne correctement. Différentes étapes vont se dérouler pour qualifier la feuille de calcul :

- Tests fonctionnels pour vérifier la construction de la feuille de calcul,
- Qualification d'installation consistant en 2 tests : vérifier que le fichier est dans le bon environnement et vérifier sa sécurité,
- Qualification opérationnelle et de performance pour vérifier la documentation relative à la feuille de calcul et à sa validation. Vérifier les calculs selon différents paramètres.

Une fois toutes ces étapes réalisées et approuvées, la feuille de calcul pourra être validée et utilisée.

Au final la validation d'une feuille de calcul va entraîner la rédaction d'un document listant les URS et FS, d'une analyse de risques, des tests fonctionnels, d'un protocole et d'un rapport pour la qualification d'installation et opérationnelle/performance, des tests pour les qualifications et il faut que des documents d'ordres généraux soient présents comme une procédure de gestion des feuilles de calcul. Au final plus d'une demi-douzaine de documents pour chaque feuille de calcul, sans compter les feuilles de tests qui peuvent être nombreuses.

### 3. Optimisation

Les entreprises peuvent compter facilement plus d'une centaine de feuilles de calcul et rédiger 7 ou 8 documents, sans compter les fiches de tests qui peuvent se compter par dizaines dans les feuilles complexes, peut se révéler fastidieux. Il est donc nécessaire d'optimiser la validation des feuilles de calcul.

L'optimisation peut passer par une meilleure construction de la feuille de calcul. C'est-à-dire réfléchir à simplifier la feuille de calcul, regrouper des calculs pour ainsi réduire le nombre de tests à effectuer car de manière pratique un test doit vérifier un calcul, une fonction de la feuille de calcul.

En simplifiant la feuille de calcul on peut donc diminuer le nombre de tests à réaliser. On peut également regrouper des tests entre eux. Par exemple :

	A	B	C	D	E	F
1						
2						
3		Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Moyenne
4	Concentration 1	23	22	26	27	24,5
5	Concentration 2	24	25	24	24	24,25
6	Concentration 3	28	25	26	25	26
7	Concentration 4	25	24	25	26	25
8	Concentration 5	26	23	23	25	24,25
9						<b>24,8</b>
10						

Figure 14 : Exemple 1a feuille de calcul

Pour une méthode non optimisée on réalisera un test pour chaque flèche. Donc un test pour vérifier la première moyenne, un autre test pour vérifier le deuxième, etc, jusqu'à la vérification de la moyenne des moyenne par un dernier test. Au total 6 tests.



	A	B	C	D	E	F
1						
2						
3		Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Moyenne
4	Concentration 1	23	22	26	27	24,5
5	Concentration 2	24	25	24	24	24,25
6	Concentration 3	28	25	26	25	26
7	Concentration 4	25	24	25	26	25
8	Concentration 5	26	23	23	25	24,25
9						<b>24,8</b>
10						

Figure 15 : Exemple 1b feuille de calcul

De manière optimisée on peut réaliser un seul test, en vérifiant seulement la moyenne des moyennes à partir des résultats de concentration des essais renseignés dans la feuille de calcul. On passe donc de 6 tests à un seul test pour vérifier le même calcul final.

De nombreuses autres optimisations au niveau de la construction de la feuille de calcul ou de la réalisation des tests peuvent être réalisées comme par exemple tester conjointement le nombre de chiffres significatifs qu'affiche le résultat et le calcul du résultat lui-même.

Une autre optimisation orientée sur le système de validation des fichiers Excel est de diminuer le nombre de documents à rédiger.

De manière pratique on peut réaliser une procédure chapeau décrivant le système de validation général des feuilles de calcul et pour les documents spécifiques à chaque validation faire également un regroupement.

On peut par exemple réaliser un protocole général de validation qui inclura :

- Les URS et FS groupés dans un même tableau, avec le besoin associé à la fonction dans la feuille de calcul,
- Une analyse de risques,
- Une référence à la procédure de validation des feuilles de calcul,
- Des informations générales sur la feuille de calcul.

Les qualifications de la feuille de calcul seront réalisées par l'intermédiaire des fiches de tests et sont décrites de manière générale dans la procédure de gestion.

On rédigera également un rapport de validation récapitulant sous forme d'un tableau les différents tests réalisés et leurs résultats ainsi que le résultat final de la validation.

On a donc une méthode optimisée constituée de 2 documents à rédiger pour chaque validation.

## VII. Gestion des fournisseurs

### 1. Utilisation

Selon les BPF et le CSP chaque matière première utilisée par un établissement pharmaceutique doit être reçue d'un fournisseur maîtrisé. Cette maîtrise permet d'établir et de garantir une qualité suffisante de la matière première livrée afin de pouvoir réaliser des produits pharmaceutiques dont la qualité sera jugée suffisante pour une utilisation humaine ou animale.

Cette gestion permet aussi de recentrer l'activité de l'entreprise sur ses priorités que sont la fabrication de produits finis et de pouvoir déléguer des activités annexes telles que le contrôle ou le prélèvement des matières premières à des fournisseurs maîtrisés et qualifiés.

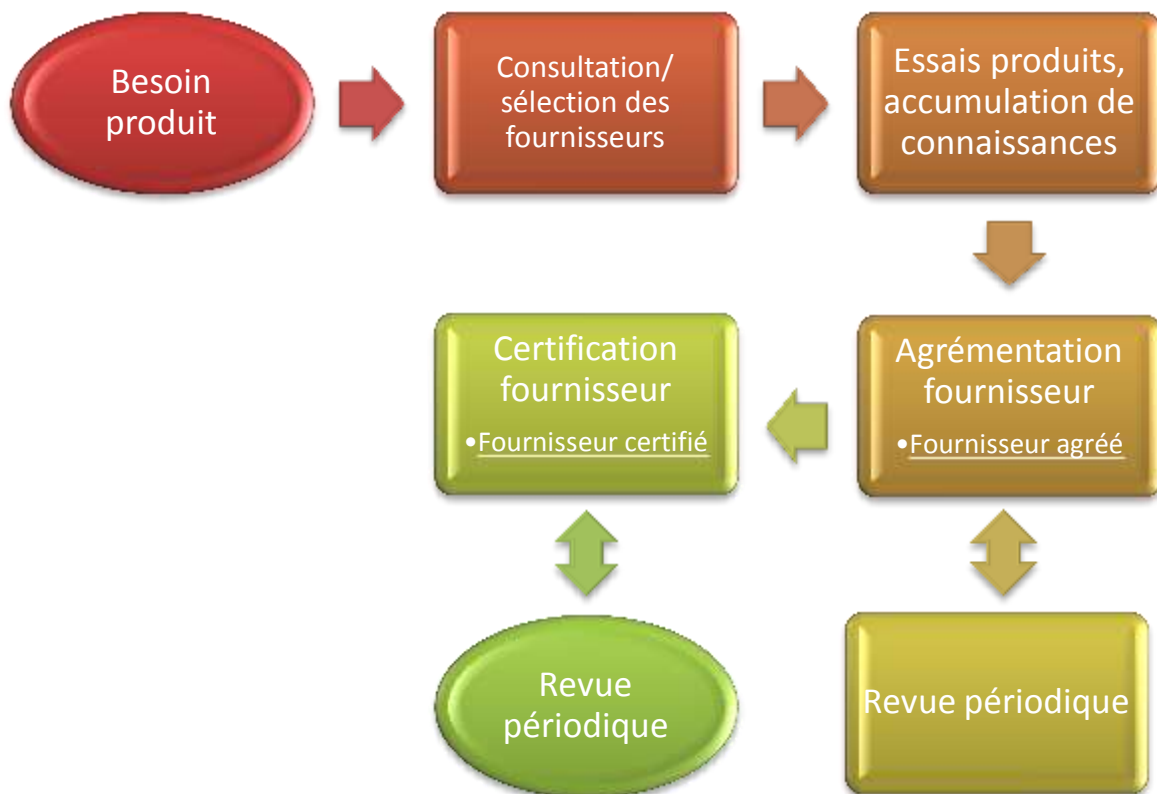


Figure 16 : Processus de gestion des fournisseurs

Les fournisseurs passent par différents stades suite à leur sélection après l'émission du besoin produit. Après sélection d'un fournisseur on accumulera des connaissances sur ce fournisseur et la matière produite : réalisation d'essais matières, envoi de questionnaire, réalisation d'un audit, afin d'agréer le fournisseur et ainsi pouvoir se faire livrer une matière

d'un fournisseur connu et maîtrisé. On peut ensuite, ou de manière concomitante, déléguer le prélèvement et les contrôles de la matière livrée directement au fournisseur.

## 2. Optimisation

Afin d'optimiser le système de gestion des fournisseurs il peut être mis en place différents procédés.

Les fournisseurs peuvent être gérés par une analyse de risque. C'est-à-dire évaluer le risque inhérent à chaque fournisseur pour mettre en place des mesures permettant de réduire le risque du fournisseur. Cette analyse de risque est réalisée en fonction de paramètres propres à chaque fournisseur comme :

Note	Critères de gravité
1	Excipient - Article de conditionnement tertiaire
3	Excipient critiques - Article de conditionnement secondaire
8	Principe actif - Article de conditionnement primaire

**Tableau 10 : Nature de la matière fournie**

Note	Évènements Qualité
1	Aucun évènement qualité pendant l'année
3	1 évènement qualité pendant l'année
8	2 ou plus évènements qualité pendant l'année

**Tableau 11 : Déviations liées au fournisseur**

Note	Activités sous-traitées
1	Contrôle interne à 100%
3	1 activité de prélèvement ou de contrôle de l'article sous-traitée
8	Prélèvement et contrôle de l'article sous-traités

**Tableau 12 : Activités sous-traitées au fournisseur**

Note	Critères de connaissance
1	Audit fournisseur de moins de 3 ans
3	Audit fournisseur datant entre 3 et 5 ans ou questionnaire fournisseur
8	Pas d'audit ou audit de plus de 5 ans et pas de questionnaire

**Tableau 13 : Connaissance du fournisseur**

Le calcul du risque se fait par le produit des 4 résultats.

Cette analyse de risques peut permettre d'allouer les ressources aux fournisseurs présentant le risque le plus élevé pour l'entreprise. On peut donc par cet intermédiaire mettre en place un plan d'audit pour l'année, cibler l'envoi de questionnaire ou porter une attention particulière à certains fournisseurs critiques.

Un autre moyen pour optimiser le système de gestion des fournisseurs est l'utilisation de questionnaires.

En effet, les exigences imposent d'évaluer régulièrement les fournisseurs afin de maintenir un état de « connaissance » du fournisseur. Pour les PME pharmaceutiques il peut être compliqué, de par les coûts et les ressources disponibles, d'aller auditer un nombre important de fournisseurs, souvent internationaux. Pour conserver cet état de connaissance du fournisseur on peut remplacer la réalisation d'un audit par l'envoi d'un questionnaire qualité. Ce questionnaire comporte de nombreuses questions concernant la structure générale de l'entreprise, le système de production, le système de contrôle qualité et d'assurance qualité. Il est utile d'envoyer régulièrement le questionnaire afin de mettre à jour les connaissances sur le fournisseur et ainsi être en conformité avec les exigences des agences.

On peut également mettre en place une délégation de contrôle. En effet, les matières reçues des fournisseurs doivent être prélevées et contrôlées par le laboratoire de contrôle afin de s'assurer de la qualité de la matière livrée. Si la connaissance du fournisseur le permet, il est possible de lui déléguer le contrôle de sa matière et se baser sur ses résultats. Seul l'essai d'identification, c'est-à-dire le test permettant de vérifier qu'il s'agit de la bonne matière, reste obligatoire à réception de la matière.

De cette manière on peut réduire le nombre de tests réalisés au laboratoire de contrôle et les économies générées et réduire le temps de mise à disposition de la matière (c'est-à-dire la durée que met le laboratoire de contrôle à accorder l'utilisation de la matière à des fins de production).

---

## CHAPITRE IV : CONCLUSION

---

## Conclusion

Nous avons donc vu au travers de cette thèse que les industriels sont tous soumis aux mêmes nombreuses exigences qualité, indispensables pour pouvoir produire des médicaments et réaliser un produit qui soit efficace, sûr et de qualité. Des systèmes sont décrits par les ICH et les lignes directrices afin d'identifier les points obligatoires et importants d'un système qualité ; ces documents servent de base à la mise en pratique du système qualité dans l'entreprise.

Cette mise en pratique peut se révéler compliquée dans les entreprises de taille humaine ou moyenne compte tenu des nombreuses obligations et du budget ou des ressources qui peuvent être alloués au système qualité. C'est pourquoi il est important d'essayer d'optimiser son système qualité afin d'en réduire le coût et les ressources allouées.

Il existe donc des grands principes logiques pour optimiser son système qualité comme la simplification, réduire les opérations tout en restant dans la conformité ainsi que déléguer les tâches mais l'optimisation est un travail permanent de tous les acteurs du système qualité et qui ne se limite pas seulement aux parties du système qualité décrits dans cette thèse. Toute activité réalisée par les collaborateurs peut chercher à être optimisée.

Cette pratique d'optimisation peut se traduire sur tous les points du système qualité mais peut également être utilisée dans tous les autres systèmes de l'entreprise afin d'accroître les économies effectuées.

Au final, optimiser les activités de l'entreprise peut, petites économies par petites économies, réduire considérablement les ressources utilisées et permettre d'en allouer à d'autres services comme par exemple la recherche et le développement qui occupe une part importante du budget d'une entreprise pharmaceutique, entre 10 et 20% en général, ce qui est conséquent dans le monde industriel.

L'optimisation, principalement du système qualité, est donc un enjeu essentiel des petites et moyennes entreprises afin de pérenniser leur activité

---

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. **EMA.** European Medicines Agency - EU Member States - National competent authorities (human). *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 14 12 2014.] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general\\_content\\_000155.jsp&mid=WC0b01ac0580036d63](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000155.jsp&mid=WC0b01ac0580036d63).
2. **FDA.** FDA's Origin & Functions > FDA History - Part II. *U.S. Food and Drug Administration*. [En ligne] [Citation : 29 Décembre 2014.] <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm054826.htm>.
3. **EMA.** European Medicines Agency - What we do - Central Authorisation of medicines. *European Medicines Agency*. [En ligne] [Citation : 29 Décembre 2014.] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47).
4. *Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. République Française.* [éd.] République Française. 0302, 30 décembre 2011, Journal Officiel de la République Française, p. 22667. ETSX1119227L.
5. **Agence Nationale du Médicament.** Bonnes Pratiques de Fabrication du Médicament à Usage Humain - ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. *ANSM*. [En ligne] [Citation : 08 12 2014.] <http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/%28offset%29/2>.
6. **European Commission.** EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines.- European Commission. *Public Health*. [En ligne] [Citation : 13 01 2015.] [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm).
7. **Conseil de l'Europe.** Background and Legal Framework of the European Pharmacopoeia - EDQM. *Council of Europe EDQM*. [En ligne] [Citation : 30 Décembre 2014.] <http://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-background-50.html>.
8. **ICH.** ICH Official web site : ICH. *ICH*. [En ligne] [Citation : 13 01 2015.] <http://www.ich.org/home.html>.
9. **U.S. Department of Health and Human Services.** *Guidance for Industry*. [Document PDF] September 2006. Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations.
10. **Association France Qualité Performance.** Méthodes et outils pour pratiquer la qualité. *Qualité Performance*. [En ligne] [Citation : 11 02 2015.]





<http://www.qualiteperformance.org/comprendre-la-qualite/methodes-et-outils-pour-pratiquer-la-qualite>.

11. **CACHIA, C.** Cours Master Assurance Qualité des Produits de Santé. *Outils Qualité*. 2013.
12. **Ordre National des Pharmaciens.** *Pharmacien Responsable - Rôle et Attributions*. [Document PDF] Novembre 2010.
13. **Villalonga, Christophe.** *Un nouveau souffle pour la qualité*. [éd.] AFNOR. 2013. pp. 117-124. 978-2-12-465399-7.
14. *Journal Officiel. Commission européenne.* [éd.] Union Européenne. L124, 20 05 2003, pp. 36-41.
15. **INSEE.** Insee - Industrie-IAA-Construction. *INSEE*. [En ligne] [Citation : 20 02 2015.] [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=20&ref\\_id=16877&page=alapage/alap346/alap346\\_encad2.htm](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=20&ref_id=16877&page=alapage/alap346/alap346_encad2.htm).
16. **LEEM.** Les Entreprises Du Médicament en France - Bilan Economique. [En ligne] Edition 2013. [http://www.leem.org/sites/default/files/Bilan\\_Economique-Ed\\_2013.pdf](http://www.leem.org/sites/default/files/Bilan_Economique-Ed_2013.pdf).
17. **Larousse.** *Le petit Larousse illustré*. 2010. p. 714. 978-2-03-584078-3.
18. **FDA.** Field Science and Laboratories > Volume III. *U.S. Food and Drug Administration*. [En ligne] [Citation : 26 Février 2015.] <http://www.fda.gov/ScienceResearch/FieldScience/ucm174286.htm>.



## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 19 Mai 2015

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Jonathan SENE</p> <p><u>Sujet</u> : Optimisation d'un système qualité dans une PME pharmaceutique</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. MAINCENT, Professeur      Directeur : Mme ROBIN, Pharmacien Responsable      Juges : Mme ZINUTTI, Maître de Conférences      M. PERRIN, Maître de Conférences – Praticien      Hospitalier</p>	<p align="center">Vu,      Nancy, le 27 Avril 2015</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. Ph. MAINCENT      Mme ROBIN F        </p>
<p align="center">Vu et approuvé,      Nancy, le 28.04.2015</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie      de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  </p>	<p align="center">Vu,      Nancy, le 12 MAI 2015</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pour le Président et par délégation      Le Vice-Président        Martial DELIGNON      Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6906.</p>



N° d'identification :

**TITRE**

**Optimisation d'un système qualité dans une PME pharmaceutique**

Thèse soutenue le 19 mai 2015

Par Jonathan SENÉ

**RESUME :**

L'industrie pharmaceutique est une des industries les plus encadrée réglementairement. La nature des bien produits : les médicaments, oblige à un niveau de sécurité, efficacité et qualité suffisant pour garantir au patient une prise sûre du produit. Le système qualité d'une entreprise pharmaceutique permet de répondre à ces obligations mais bien souvent ce système est lourd et engage de nombreuses ressources tant humaines que financières. Les firmes internationales peuvent répondre plus facilement à ces coûts que les plus petites industries, les PME pharmaceutiques, qui doivent bien souvent chercher des solutions, réduire des budgets, pour avoir un système qualité efficace capable de répondre aux exigences réglementaires.

C'est pourquoi, il peut être intéressant pour les PME de chercher à optimiser leur système qualité. Cette thèse présentera quelques grands principes d'optimisation pour un système qualité et appuiera cette description par des exemples concrets sur des processus qualité.

**MOTS CLES :** Système qualité – Optimisation – PME – Qualité – ICH Q10

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Philippe MAINCENT	EA 3452 : Cibles thérapeutiques, formulation et expertise pré-clinique du Médicament CITHEFOR Université de Lorraine - Faculté de Pharmacie	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <b>6</b>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle