



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-theses-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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

**PROCESSUS D'AGREMENT ET DE QUALIFICATION
D'UN FOURNISSEUR DE MATIERE PREMIERE ET
D'ARTICLE DE CONDITIONNEMENT DANS UNE
INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 janvier 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Nacira BERKCHI**
née le 05 juin 1982 à Oujda (MAROC)

Membres du Jury

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur

Juges : Mme Laurence MIGNOT, Pharmacien Industriel, MERIAL Toulouse
Mme Colette ZINUTTI, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Adel FAIZ.....	Biophysique-accoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

ASSISTANT

Annie PAVIS.....	Bactériologie
------------------	---------------

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Jeannine GOLEC.....	Responsable de la section Pharmacie- Odontologie

SERMENT DES APOTHCAIRES



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.

De 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

AU JURY DE THÈSE

À M le Professeur Philippe MAINCENT,

Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse et aujourd'hui de la présider, laissez moi vous témoigner tout mon respect. Vous avez consacré beaucoup de votre temps en suivant ce travail, et pour cela soyez assuré de ma respectueuse considération.

À Mme Colette ZINUTTI,

Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy enseignant la Pharmacie Galénique,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous exprime ma plus vive gratitude pour l'intérêt que vous lui portez. Laissez-moi-vous exprimer mes plus sincères remerciements.

À Madame le Docteur Laurence MIGNOT,

Pharmacien Industriel, Responsable des Fournisseurs et sous-traitants chez MERIAL (Site de Toulouse)

L'honneur que tu me fais en apportant ton regard d'experte vis-à-vis de cette thèse me pousse à la parfaire. Laisse-moi-t'exprimer ma gratitude pour tes conseils, ta patience, tes qualités humaines et tes compétences. Sache que je te suis infiniment reconnaissante.

Au Laboratoire Pharmaceutique « MERIAL » basé à Toulouse

Au Département d'Assurance Qualité

À Laure SEGALEN, Claire TOUTAIN et Laurence MIGNOT,

Merci pour m'avoir accueilli pendant sept mois, de Janvier à Juillet 2008, dans votre équipe pour le stage de validation de la sixième année de Pharmacie - option Industrie, on ne peut plus enrichissant. J'ai pu découvrir tout au long de ce stage un site de production en plein développement et surtout en pleine préparation à l'agrément FDA, c'est bien durant cette période que j'ai décelé les contraintes d'un site de production pharmaceutique et que j'ai compris les rouages d'une entreprise dans sa globalité.

Au Laboratoire Pharmaceutique Air Liquide Santé France (ALSF) à Paris (La défense)

Au département Affaires Réglementaires

À M Jean Louis BLANCHARD, *Pharmacien Responsable*

Votre Pédagogie, votre modestie, vos qualités humaines et vos compétences m'ont beaucoup touché. Laissez moi vous exprimez mon profond respect et mes sincères remerciements. Merci pour m'avoir accueilli, de Mars à Août 2007, dans votre équipe et m'avoir tant appris aussi bien sur le plan professionnel qu'humain.

À Mme Christine François, *Pharmacien Affaires réglementaires*

Je te remercie pour ton écoute, ta patience et tes précieux conseils.

À l'Hôpital Saint François, à Saint Nicolas de Port (54)

Au département Pharmacie

À M le Docteur Pierre WOURMS

S'il y a un stage que je garde particulièrement en mémoire c'est celui effectué entre octobre 2006 et mars 2007 dans votre département.

Merci pour votre chaleureux accueil et pour la bonne ambiance qui règne dans votre service.

À Mme le Docteur Florence PERREIN

En m'accueillant dans le service de soins palliatifs que vous dirigez, j'ai pris conscience que la vie ne tiens qu'à un fil, alors permettez moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements. Vous m'avez beaucoup appris.

À mes amis de la faculté de Pharmacie de Nancy

À **la promotion 2002-2003**, À vous tous un grand merci pour ces six années où nous avons pu évoluer ensemble et nous voir évoluer.

À **Lilia**, ou Lilou, la Fofolle (j'ai enfin trouvé pire que moi). Nous en avons fait des belles durant ces études de Pharmacie. Notre amitié est aussi amenée à durer aussi longtemps que possible. Rappelle-toi de la dédicace sur Skyrock, et j'espère que tu profite pleinement de la viande de ton couscous.

À **Maha**, mon binôme, avec qui j'ai partagé beaucoup plus qu'une simple relation d'amitié, tu es presque ma cinquième sœur. Nous avons passé des excellents moments, entre les allers-retours à la fac, le Week-end à Lyon, tous les réveillons que nous avons passés ensemble dont le plus mémorable celui passé au pied de la tour Eiffel... et surtout nos entre aides pendant la préparation des exams, nous devrions avoir un seul et même diplôme toutes les deux...

Je n'oublierais jamais nos séances de TP surtout celles de « Chimie Anal » avec M Igor (le Beau-gosse...)

À **Safae**, je voulais te témoigner toute mon amitié.

À **Siham**, la première personne avec qui j'ai pu discuter d'autre chose que du concours en 1^{ère} année. Je te remercie toi aussi pour ces années à la fac' et surtout merci pour les cours que je garde toujours précieusement.

À tous les autres Amis de la fac' avec qui j'ai passé d'excellents moments, **Sarah, Lorrène, Sima, Remy, Claire, Dom, Laurence, Monique, Abed, Virginie, Amandine...**

À ma Famille

Je dédie cette Thèse à **mes parents**, grâce à vous j'ai pu faire des études supérieures, vous avez su être là malgré la grande distance.

À **ma mère** qui m'a soutenue, m'a réconfortée dans les moments les plus difficiles, qui m'a donnée la force de continuer. Merci maman pour ta patience, ta générosité et ton éducation. J'espère que tu es fière de moi...

À **mon père**. Merci pour ton aide, tes encouragements à ta manière, ta patience et ton dévouement pour nos études. Ton rêve était de nous voir, ma sœur et moi Médecin et Pharmacien, j'espère que nous avons réussies à te rendre fière de nous.

À **ma grand-mère maternelle**, qui malheureusement n'est plus.

À mes Sœurs,

À **Fati**, ma grande sœur, J'avoue qu'au début de mes études tu m'as beaucoup manqué vu que tu étais toujours sur mon dos durant toute notre scolarité, mais je me suis habituée et tes lettres ont comblé un peu ce vide ainsi que la solitude de la première année. Merci pour tes précieux conseils.

À **Faïza**, alias **Fifi**, J'aurais aimé être là pour t'encourager, te soutenir et tout simplement t'aider à faire les bons choix.

Ta sympathie, ta gentillesse et ta naïveté ont fait de toi quelqu'un d'exceptionnel, ne laisse personne te faire croire le contraire. Merci ma chère sœur, tu as su m'encourager quand il le fallait.

À **Meryem**, j'ai toujours été admirative devant ta tendresse, ta douceur, ton courage et ton fort caractère, je n'oublierais jamais ta première lettre, cette magnifique lettre où tu m'as donné un précieux conseil : « *Dans cette vie, il n'y a que les études supérieures qui comptent, alors persévère et fait tout ton possible pour les*

réussir... ». Tu n'avais que 13 ans. Merci ma chère et tendre sœur pour tes conseils, ton écoute et surtout de me tenir au courant de tout ce qui se passe à la maison.

À **Soukaïna**, ma petite **Souka**, le cœur de la maison, tu resteras toujours ma petite sœur bien aimée, je t'ai laissé alors que tu n'avais que 8 ans. Aujourd'hui tu es une très belle jeune fille pleine de vie. Mon plus grand regret c'est de ne pas être là et te voir grandir... ma petite chérie je t'aime et tu le sais alors n'en abuse pas.

À mes frères

À **Mohamed**, mon petit grand frère. Sache que j'ai toujours apprécié ton esprit protecteur même si je me rebellais tout le temps. Merci pour ta présence quand il le fallait.

À **Youssef**, ou **soufsoufitou**, ta susceptibilité et ton entêtement ont fait de ton caractère unique au monde. Tes principes et ton savoir me rendent fière de toi. Ne baisse pas les bras et continue dans ton droit chemin.

À **Zakaria**, Alias **Ziko**, j'attends toujours le jour où je te verrai jouer au Roland Garros, fais vite parce que j'ai finis mes études, je rentre bientôt...

À **Khalid**, ou **Khoukhti**, mon petit choux, le poumon de la maison, si j'avais un peu de ton énergie, j'aurais rendu fous les prof' de cette fac'. Sache que quand tu n'es pas à la maison le calme règne et Meryem n'a plus rien à me raconter...

Tu es le meilleur petit frère au Monde.

Et enfin **MERCI** mon **DIEU** de m'avoir fait naître dans cette magnifique famille.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	0
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	4
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	8
PARTIE A : GENERALITES SUR LA QUALITE ET L'ASSURANCE QUALITE ORIENTEE FOURNISSEURS	9
1 LA QUALITE	10
1.1 <i>Rappel Historique de l'évolution du concept de la qualité</i>	10
1.2 <i>Définition de la qualité</i>	12
1.2.1 Selon l'AFNOR	12
1.2.2 Selon les auteurs	13
1.2.3 Selon le point de vue	13
1.3 <i>La qualité pharmaceutique</i>	15
2 ASSURANCE QUALITE	16
2.1 <i>Définition de l'Assurance Qualité</i>	16
2.2 <i>Le management de la qualité</i>	19
2.2.1 Les leviers du management de la qualité	19
2.2.2 Les principes du management de la qualité	20
3 LES RELATIONS CLIENT FOURNISSEUR	21
3.1 <i>Les relations usuelles</i>	22
3.2 <i>Les relations partenariales</i>	22
4 LES FOURNISSEURS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	23
5 NOTIONS D'AGREMENT ET DE QUALIFICATION D'UN FOURNISSEUR	24
5.1 <i>Qu'est-ce que l'agrément fournisseur ?</i>	24
5.2 <i>Qu'est-ce que la qualification du fournisseur ?</i>	25
PARTIE B : LE PROCESSUS D'ACHAT ET D'APPROVISIONNEMENT DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	26
1 GENERALITES SUR LES FONCTIONS ACHATS & APPROVISIONNEMENT	27
1.1 <i>Concepts et définition :</i>	27
1.2 <i>Importance des fonctions d'achat et d'approvisionnement</i>	28
2 LES EXIGENCES DES BPF RELATIVES A LA QUALITE DES MATIERES PREMIERES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT APPROVISIONNES DANS L'IP	28
3 PROCESSUS D'ACHAT ET D'APPROVISIONNEMENT	29
4 MANAGEMENT DE LA QUALITE DANS LA FONCTION D'ACHAT	31
4.1 <i>Bien acheter pour bien vendre</i>	31
4.2 <i>Intégrer la qualité aux achats</i>	32
PARTIE C : CHOIX DES FOURNISSEURS	34
1 DEFINITION ET CONCEPTS	35
2 IDENTIFICATION DES BESOINS	35
2.1 <i>Documents et référentiels utilisés</i>	36
2.2 <i>Exigences qualitatives – Spécifications produits</i>	38
2.2.1 Définitions	38
2.2.2 Spécifications des MP	40
2.2.3 Spécifications des AC	47
2.3 <i>Spécifications logistiques</i>	51
2.3.1 L'emballage	51
2.3.2 L'identification des marchandises	52
2.3.3 La manutention	52
2.3.4 La livraison	53
3 LE PROJET DE CAHIER DES CHARGES	54
3.1 <i>Définition</i>	54
3.2 <i>Objectifs du cahier des charges</i>	55
3.3 <i>Élaboration du projet de cahier des charges</i>	55
3.3.1 Identification et expression fonctionnelle du besoin	56
3.3.2 Rédaction d'un projet de cahier des charges	57
3.3.3 Discussion avec les fournisseurs	57
3.4 <i>Contenu d'un cahier des charges</i>	57

3.5	<i>Difficultés liées à l'élaboration d'un cahier des charges</i>	60
4	SELECTION DES FOURNISSEURS	60
PARTIE D: LE SUIVI DES FOURNISSEURS		62
1	LE CONTROLE A RECEPTION	63
1.1	<i>Le contrôle qualité à réception</i>	63
1.1.1	Les différents types de contrôle	63
1.1.2	Les méthodes de contrôle des AC	65
1.1.3	Le contrôle statistique : principe et conditions de validité	66
1.2	<i>Méthode : les plans de contrôle</i>	69
1.2.1	Plan de contrôle d'une MP	69
1.2.2	Plan de contrôle d'un AC	70
1.3	<i>Règles pour la modification du contrôle</i>	74
1.3.1	Passage du contrôle normal au renforcé	74
1.3.2	Passage du contrôle renforcé au normal	74
1.3.3	Passage du contrôle normal au réduit	74
1.3.4	Passage du contrôle réduit au normal	75
2	MESURE DE PERFORMANCE : INDICATEURS QUALITE	75
2.1	<i>Objectif</i>	75
2.2	<i>Méthodologie</i>	76
2.2.1	Recueil des données	76
2.2.2	Indicateurs qualité	78
2.2.3	Tableau de bord	79
PARTIE E : L'AGREMENT DES FOURNISSEURS		84
1	LES DIFFERENTES ETAPES D'AGREMENT DES FOURNISSEURS	86
1.1	<i>Principe</i>	86
1.2	<i>Définition et généralités</i>	86
1.3	<i>Les principales étapes d'agrément des fournisseurs</i>	87
2	EXIGENCES DOCUMENTAIRES DE REFERENCE	89
2.1	<i>Certificat de Conformité à la Pharmacopée / Drug Master File</i>	89
2.2	<i>Certification ISO d'établissement</i>	90
2.3	<i>Fiche de données de sécurité/stabilité</i>	91
2.4	<i>Déclarations de conformité spécifiques</i>	92
3	EVALUATION A L'AIDE D'UN QUESTIONNAIRE QUALITE	93
4	CONTROLE D'ECHANTILLONS	94
5	AUDIT DU FABRICANT	95
5.1	<i>Concepts et définition</i>	95
5.2	<i>Objectifs</i>	96
5.3	<i>Différents types d'audit</i>	97
5.3.1	Audit d'évaluation	98
5.3.2	Audit de suivi	98
5.3.3	Audit de qualification	98
5.4	<i>Réalisation de l'audit</i>	98
5.4.1	Préparation de l'audit	99
5.4.2	Déroulement	102
5.4.3	Rapport d'audit ou exploitation	104
5.4.4	Suites d'audit	104
5.5	<i>Environnement de l'audit</i>	105
5.5.1	Caractéristiques du bon auditeur	105
5.5.2	Difficultés rencontrées	107
6	FORMALISATION DE L'AGREMENT	109
PARTIE F : QUALIFICATION DES FOURNISSEURS		111
1	PRINCIPE	112
1.1	<i>Définition</i>	112
1.2	<i>Objectif de la qualification des fournisseurs</i>	112
2	PROCEDURE DE QUALIFICATION DES FOURNISSEURS	113
3	PRE-REQUIS	113
3.1	<i>Exigences concernant le fournisseur</i>	114
3.2	<i>Exigences concernant l'entreprise pharmaceutique</i>	116
4	EXIGENCES POUR LA QUALIFICATION	117

5	FORMALISATION DE LA QUALIFICATION DES FOURNISSEURS -----	117
6	LE PARTAGE DE CONTROLES -----	118
6.1	<i>Principe et aspects réglementaires</i> -----	118
6.2	<i>Mise en place et suivi du partage des contrôles</i> -----	119
7	REEVALUATION PERIODIQUE DES FOURNISSEURS QUALIFIES-----	120
CONCLUSION -----		122
ANNEXES -----		124
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -----		137

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux :

Tableau 1 - Description du rôle des acteurs de la Qualité	18
Tableau 2 - Ctiticité des Matières Premières et des Articles de Conditionnement....	43
Tableau 3 - Principales étapes pour l'élaboration d'un cahier des charges	56
Tableau 4 - Calcul de l'IQTA.....	80
Tableau 5 - Les différentes étapes d'agrément des fournisseurs	88
Tableau 6 - Evaluation des qualités et des compétences d'un candidat auditeur...	107
Tableau 7 - Réévaluation des fournisseurs qualifiés par un laboratoire pharmaceutique.....	120

Liste des figures :

Figure 1 - Exemple de représentation par histogrammes de l'évolution des indicateurs d'un fournisseur.....	80
Figure 2 - Exemple de notation d'un fournisseur par la méthode du profil graphique	82
Figure 3 - Comparaison de la notation de trois fournisseurs	83
Figure 4 - Etapes dans l'agrément d'un fournisseur	85
Figure 5 - Qualités requises pour un auditeur.....	106
Figure 6 - Procédure de qualification d'un fournisseur.....	115

LISTE DES ABREVIATIONS

AC = Article de Conditionnement
AFAQ = Association Française d'Assurance Qualité
AFNOR = Agence Française de Normalisation
AFSSaPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
AQ = Assurance Qualité
AQP = Assurance Qualité Produit
BPF = Bonne Pratique de Fabrication
C/F = Client/Fournisseur
CEP = Certificat de Conformité à la Pharmacopée
CQ = Contrôle Qualité
DCI = Dénomination Commune Internationale
DMF = Drug Master File
E.O.Q.C = l'European Organization for Quality Control
FDA = Food and Drug Administration
FDS = Fiche de Données de Sécurité
GMP = Good Manufacturing Practice
ICH = International Conference of Harmonisation
ISO = International Organisation for Standardization
MP = Matière Première
NQA = Niveau de Qualité Accepté
PF = Produit Fini
PIMS = Profit Impact of Market Strategic
PMA = Pharmaceutical Manufactures Association
SFSTP = Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

INTRODUCTION

L'Industrie Pharmaceutique fait partie d'un secteur d'activité très réglementé. Face à des exigences nombreuses et contraignantes, elle doit s'organiser pour mettre en place un système Qualité solide lui permettant de se conformer aux différents référentiels tout en restant compétitives dans un environnement concurrentiel de plus en plus difficile.

Au cours de ce travail, je me suis intéressée aux fournisseurs, acteurs majeurs dans la fabrication des médicaments, ainsi qu'aux Matières Premières et Articles de Conditionnement, dans la mesure où se sont les produits qui constituent le médicament et doivent donc avoir une qualité irréprochable autant que le médicament lui même.

La législation pharmaceutique impose à tous les laboratoires la mise en place d'un système de sélection et d'agrément des fournisseurs, mais aussi la réalisation de contrôle à réception complets et coûteux.

Dans l'exposé qui va suivre, nous verrons dans la première et la deuxième partie des généralités sur l'organisation de la qualité dans l'Industrie pharmaceutique et l'assurance qualité orientée fournisseurs, ainsi que le processus d'achat et d'approvisionnement dans l'Industrie Pharmaceutique, la troisième partie sera consacrée aux modalités de sélection des fournisseurs, ensuite nous verrons leur suivi.

La cinquième et la sixième partie porteront successivement sur la démarche d'agrément et de qualification des fournisseurs. On examinera les différentes étapes des processus permettant de passer de l'agrément d'un fournisseur à sa qualification, afin d'atteindre les objectives qualités des approvisionnements et d'arriver à un partage des contrôles.

PARTIE A : Généralités sur la qualité et l'Assurance
Qualité orientée Fournisseurs

1 La qualité

La qualité est un enjeu permanent pour les entreprises.

D'après les analyses statistiques du PIMS (1) (*Profit Impact of Market Strategic*) qui étudient les relations entre les performances et les stratégies des entreprises, il ressort que les trois plus importants facteurs ayant un impact positif sur la rentabilité sont :

- le taux de croissance réel du marché
- la qualité des produits ou des services
- les parts du marché

Ces exemples illustrent l'importance de la qualité comme enjeu stratégique et justifient les stratégies des entreprises reposant sur la politique de qualité.

1.1 Rappel Historique de l'évolution du concept de la qualité

La première étape du développement du concept de la qualité dans l'environnement industriel remonte au siècle dernier avec le **contrôle de la qualité des opérateurs** (2). Dans ce système, chaque opérateur est responsable de la fabrication entière du produit, raison pour laquelle il inspectait lui-même son propre travail.

L'application des principes de l'organisation scientifique du travail à la compagnie Ford (3) en 1907 avec ses principes de division des tâches et l'augmentation du nombre d'ouvriers qualifiés a introduit le principe de **l'inspection de la qualité par les contremaîtres**.

La complexité croissante de l'industrie et le contexte particulier de la première guerre mondiale et l'augmentation conséquente du nombre de travailleurs a ouvert la voie à l'embauche **d'inspecteurs qualité spécialisés** à temps plein.

En 1920, la western Electric compagny installe un nouveau type de central téléphonique aux Etats-Unis. La quantité des défauts était si importante qu'il était impossible de le mettre en service. Le nombre d'inspecteurs était si important qu'il a

fallu créer **un département de la qualité indépendant**. C'est la séparation entre la fonction qualité et la fonction production.

Entre 1931 et 1944, le développement des techniques statistiques appliquées à la qualité a fait son apparition. Cette phase a été une sorte de prolongement de la phase précédente avec l'utilisation par les inspecteurs des **techniques d'échantillonnage**, notamment avec la diffusion des « Military Standards » pendant la deuxième guerre mondiale.

Les recommandations dégagées des techniques statistiques ne pouvaient souvent pas être soutenues par les prises de décisions nécessaires, ce qui a conduit A. V. FEINGENBAUM à publier en 1945 son premier article intitulé « Quality as a management » avant de publier en 1951 son livre « Total Quality Control ». Avec cet ouvrage le terme de contrôle de la qualité perd son sens restrictif relatif à l'inspection pour trouver un sens plus global assimilé à la **maîtrise de la qualité**. A cet auteur vont alors s'en rajouter d'autres qui ont promu ce courant et notamment W. E. DEMING et J. M. JURAN.

A partir des années 60, on a vu le développement d'un nouveau courant qui met en valeur la place de l'homme dans la maîtrise de la qualité, notamment avec les travaux de Ph. B. Crosby et son concept de zéro défaut aux Etats-Unis. Puis la création en 1974 des premiers cercles de la qualité américains, à partir des ouvrages de K. ISHIKAWA, repris en France en 1978 dans les usines Citroën de Rennes.

Ensuite, la démarche Assurance Qualité gagne en ampleur, par le lancement de l'étude de normes internationales d'assurance qualité par l'ISO en 1979, et les interventions de DEMING ou JURAN à la télévision américaine en 1980. De nouvelles normes apparaissent, ainsi l'AFNOR publie, en 1983, un recueil de normes françaises « gérer et assurer la qualité », et la série des normes ISO 9000 voit le jour en 1987.

Au début des années 1990, différentes associations de la qualité s'organisent : l'AFAQ en France et l'EFQM en Europe ; ainsi le MFQ en 1991 et COFRAC en 1994, en France. En même temps différentes récompenses sont créés pour promouvoir la qualité, tels que le Malcom BALDRIDGE National Quality Award en 1987 aux Etats-

Unis, l'European Quality Award en 1991, en Europe et le Prix Français de la Qualité en 1992 en France (4).

L'évolution des normes poursuit son cours, et les normes ISO sont mises à jour en 1994, la loi définit le marquage CE par exemple. La normalisation étend son champ d'application, par la publication en 1996 des premières normes de la famille ISO 14000 pour la certification de système de management environnemental.

En l'an 2000, le nombre de certifications ne cesse de croître dans le monde (près de 345 000 certificats ISO 9000 attribués dans 150 pays). A lieu également la seconde révision des normes ISO 9000 qui encourage l'adoption d'une approche processus dans le management de la qualité.

1.2 Définition de la qualité

Il s'agit d'abord de définir la qualité en général, pour ensuite aborder la qualité pharmaceutique.

Les définitions de la qualité sont nombreuses, nous verrons d'abord celles proposées par l'AFNOR, puis par différents auteurs et enfin d'autres qui diffèrent selon le point de vue envisagé.

1.2.1 Selon l'AFNOR

Selon l'AFNOR (ISO 8402), la qualité est « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites (5) ».

La norme ISO précise encore qu'il s'agit de « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs. »

« Les utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client. »

« Ces besoins exprimés ou potentiels, doivent être traduits et formulés en relation avec les différentes étapes nécessaires à la réalisation de la qualité (définition, conception, exécution, emploi). »

Les composantes de la qualité peuvent être notamment : caractéristiques et performances, fiabilité, maintenabilité, disponibilité, durabilité, la sécurité d'emploi, caractère non polluant, coût global de possession (déboires occasionnés à l'utilisateur à partir de l'acquisition jusqu'à la fin de cette utilisation).

1.2.2 Selon les auteurs

J.M. JURAN, auteur du *Quality Control Handbook*, définit la qualité comme étant « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs », ainsi que par « l'aptitude à l'emploi » et par « la conformité aux spécifications » (6).

Ces deux composantes de la qualité conduisent à distinguer ce que devraient être les caractéristiques d'un produit :

- des caractéristiques fonctionnelles, qui définissent le produit ou service en termes de fonction à remplir, pour la satisfaction de l'utilisateur, et auxquelles celui-ci s'intéresse,
- des caractéristiques de conformité, à la spécification descriptive, qui doivent être respectées par les producteurs ou les prestataires pour que le produit ou service ait les caractéristiques fonctionnelles voulues, mais auxquelles ne s'intéresse pas directement à l'utilisateur.

TAISNEL et MERLE nous rappellent la définition de la qualité donnée par l'European Organization for Quality Control (E.O.Q.C) : « la qualité est la somme de tous les facteurs et caractéristiques d'un produit ou d'un service correspondant à ses possibilités de satisfaire un besoin déterminé. Pour les produits fabriqués, la qualité est principalement le fait de la qualité de conception du projet et de la qualité de la fabrication. »

Selon LOTTEAU, il faut distinguer :

- la qualité « théorique » de conception qui est l'excellence du niveau à atteindre exprimé par des normes, conformité à un modèle ou prototype.
- La qualité de conformité : qui est représentée par le degré atteint par le produit à l'intérieur de ces normes (spécifications). Le degré d'excellence de la qualité est exprimé de manière quantitative par le niveau qualité.

Dans son essai « La Qualité » (7), Lucien CRUCHANT nous précise avec justesse la signification du concept général de la qualité : « la Qualité n'est pas la performance maximale, le luxe, haut de gamme : c'est la réponse ajustée et économique à un besoin donnée. »

1.2.3 Selon le point de vue

Selon les points de vue, la qualité peut être perçue différemment.

Le client

Pour un client, ou un utilisateur, la qualité d'un produit s'analyse en divers éléments :

- les multiples caractéristiques techniques,
- l'esthétisme
- la sûreté de fonctionnement
- le respect des délais
- la documentation d'emploi
- l'information sur le produit et sur l'entreprise
- l'anticipation sur les besoins de l'utilisateur
- le respect des exigences réglementaires.

La production

Pour la production, la qualité d'une production résidera dans son aptitude à produire au moindre coût des produits satisfaisant les besoins de leurs utilisateurs.

L'entreprise

Pour l'entreprise, la qualité consiste en la mise en œuvre d'une politique qui tend à la mobilisation permanente de son personnel afin d'améliorer :

- la qualité de ses produits et de ses services,
- l'efficacité de son fonctionnement,
- la cohérence de ses objectifs

Globalement

La qualité est un large concept qui englobe plusieurs facteurs dont notamment :

- des exigences techniques (utilisateur)
- des exigences réglementaires (administratives)
- des exigences économiques (production)
- des exigences commerciales (marketing).

1.3 La qualité pharmaceutique

Pour un médicament, la qualité est définie dans son dossier d'A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché).

Sur le plan technique, la qualité d'un médicament est déterminée par son efficacité, sa sécurité et ses possibilités d'application. Elle comprend :

- la qualité de conception
- la qualité de l'exécution
- la qualité de suivi.

La qualité pharmaceutique s'est fortement inspirée de l'AFNOR puisqu'elle se décline comme la somme de tous les facteurs et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui le rende apte à satisfaire un besoin prédéterminé.

La définition du Pharmaceutical Manufacturers Association (P.M.A.) (8) est « la qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité du produit. »

Ainsi, un médicament doit donc être avant tout sans danger pour le patient, efficace et assure le confort du malade lors de son administration.

Selon le Professeur A. LE HIR, la qualité du médicament peut se décomposer en deux parties :

- la Qualité Santé Publique : est celle décrite dans le dossier d'A.M.M. Elle concerne les éléments intervenant dans l'efficacité, l'innocuité, la stabilité, etc. Cette qualité est « figée ».
- la Qualité Commerciale : elle englobe toutes les caractéristiques qui ne figurent pas au dossier. Il s'agit aussi bien de la couleur des étuis que des délais de livraison...

2 Assurance Qualité

2.1 Définition de l'Assurance Qualité

Selon la définition de l'AFNOR, l'Assurance Qualité est l'ensemble des actions préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité.

Selon les BPF (9), « l'Assurance Qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'Assurance Qualité comprend donc les BPF mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide ».

Toujours selon les BPF, un système d'Assurance de la Qualité approprié à la fabrication des médicaments doit notamment pouvoir garantir que des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des produits de conditionnement soient corrects ;

L'AQ est une forme de prévention avant de commencer le travail, afin d'éviter les erreurs ou les détecter rapidement, les corriger et éliminer les causes de récurrences.

L'AQ est une démarche visant l'amélioration de la qualité.

Par souci de simplification, l'amélioration de la qualité a souvent été décrite comme un processus suivant un cycle, illustré par la roue de Deming, ou cycle PDCA.

Par PDCA, on entend :

- plan : préparer, planifier, comprendre (engagement, planification)
- do : faire, exécuter, mettre en forme (implantation et mise en œuvre)
- check : contrôler, vérifier, faire le suivi (mesure et évaluation)
- act : agir, améliorer, réagir (la revue, l'amélioration)

Au sein des différentes orientations de la qualité, l'AQ (orientée qualité des processus) se situe entre :

- le contrôle qualité qui est orienté vers la qualité du produit,

- la qualité totale, dont l'orientation est la qualité de l'entreprise dans son environnement interne et externe, au-delà du management de la qualité.

Les entreprises, pour répondre aux besoins des clients, et pour réaliser leurs objectifs de rentabilité, s'appuient sur leur personnel, leur savoir-faire, leur équipement et leur style de management. Suivant leur progression vers la qualité totale, via l'AQ, elles vont avoir à considérer de plus en plus de paramètres pour être capables d'être compétitives.

Le tableau ci-dessous décrit le rôle de chaque acteur de la qualité,

CLIENTS	PERSONNEL	PROCESSUS	RÉSULTATS	MANAGEMENT
<u>Instinctif</u>				
- Délivrer au mieux	- Faire bien son travail	- Corriger les problèmes	- Bénéfice Qualité/Produit	- S'adapter - Corriger
<u>Assurance Qualité</u>				
- Demande exprimée et comprise - Délivrer à temps - Satisfaire les clients	- Qui fait quoi ? - Formation	- Séquence des opérations - Contrôle du produit - Amélioration continue	- Réclamations clients	- Maîtrise des opérations - Efficacité des opérations
<u>Qualité Totale</u>				
- Connaître le marché - Identifier les clients - Satisfaire les clients - Délivrer plus vite - Connaître la concurrence	- Participation - Motivation	- Stabilité du processus - Analyse critique des processus - Temps de cycle - Coûts cachés - Amélioration systématique - Mesures techniques de management par projets	- Résultat de satisfaction client - Résultats par rapport à la compétition - Résultats de la stratégie adoptée - Résultats financiers - Résultats de la participation du personnel	- Manager par les faits - Anticiper plutôt que subir - Montrer l'exemple - Analyser ses méthodes - Dire merci - Rechercher l'exemplarité - Ecouter

Tableau 1 - Description du rôle des acteurs de la Qualité

Un système qualité efficace exige une implication sans faille de la direction à tous les niveaux de l'organisation. Le terme de management de la qualité prend alors toute sa signification.

2.2 Le management de la qualité

2.2.1 Les leviers du management de la qualité

Le management de la qualité (10) proposé par les normes ISO 9000 est fondé sur la planification, la maîtrise, l'amélioration et l'assurance interne et externe de la qualité. Les trois premiers volets sont similaires à la trilogie de JURAN (planifier, contrôler et améliorer la qualité).

2.2.1.1 La planification de la qualité

La planification de la qualité consiste à planifier l'implantation et l'exploitation du système de management de la qualité en fonction de la politique et des objectifs à court, moyen et long terme pour l'ensemble de l'entreprise, et à spécifier les plans qualité et les cibles propres aux processus et aux produits et services. Chaque activité de l'entreprise doit être compatible avec les autres activités et respecter les objectifs qualitatifs de l'entreprise.

2.2.1.2 La maîtrise de la qualité

La **maîtrise de la qualité** comprend d'une part toutes les activités et techniques opérationnelles qui servent à obtenir la qualité définie pendant la réalisation du produit, et d'autre part toutes les activités de soutien (notamment la maîtrise des paramètres des processus et des caractéristiques des produits dans les limites tolérées).

2.2.1.3 L'amélioration de la qualité

L'amélioration de la qualité est un cycle permanent qui commence par l'identification des opportunités d'amélioration ou des non-conformités. Viennent ensuite les actions correctives qui éliminent les problèmes à la source. L'efficacité des mesures prises est assurée par des audits internes. Le cycle d'amélioration se termine par l'analyse des informations relatives au fonctionnement du système de management de la qualité et les revues de direction, qui déterminent les nouvelles cibles et actions d'amélioration de la performance de l'organisation.

2.2.1.4 L'assurance interne de la qualité

L'assurance interne de la qualité consiste à donner confiance à la direction en ce que la qualité visée sera atteinte. Les résultats des audits internes démontrent la conformité ou non, l'efficacité ou l'inefficacité et l'efficience ou l'inefficience du système de management de la qualité mis en place (les résultats des audits internes, les indicateurs des performances internes, le nombre des non-conformités, les réclamations des clients, les coûts de la non qualité, les arrêts de production).

2.2.1.5 L'assurance externe de la qualité

L'assurance externe de la qualité consiste à donner confiance au client en ce que les exigences du contrat seront respectées par le fournisseur. Le fonctionnement, le maintien et l'efficacité du système de management de la qualité préviendront les erreurs, les litiges et les situations qui peuvent avoir un impact négatif sur les clients. Les résultats des audits externes démontrent dans quelle mesure l'entreprise est capable de satisfaire d'une façon continue et efficace les exigences contractuelles (les réclamations, la perte ou le gain des clients, le niveau de satisfaction des clients, le respect ou le retard de la livraison, le nombre de contrats complétés ou non, les actions préventives).

2.2.2 Les principes du management de la qualité

Le management de la qualité repose sur huit principes (11) permettant de faciliter la réalisation des objectifs qualités :

1. orientation client de l'organisation
2. leadership
3. participation du personnel
4. orientation processus de l'organisation
5. approche systémique du management
6. amélioration continue
7. prise de décision factuelle

8. relation mutuellement bénéfique avec les fournisseurs

Ce dernier principe prône la mise en place d'un système gagnant-gagnant avec les fournisseurs, en établissant des relations partenariales de façon à créer une plus forte valeur ajoutée.

En effet, une entreprise et ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques augmentent les capacités des deux parties à créer de la valeur.

Les avantages clés du principe 8 sont :

- l'aptitude à créer de la valeur pour les deux parties,
- la souplesse et la rapidité des relations face à l'évolution de l'environnement : évolution du marché ou des besoins ou attentes du client,
- l'optimisation des coûts et des ressources

Les aspects découlant de l'application du principe 8 sont :

- l'établissement de relations qui équilibrent les gains à court terme et les considérations à long terme,
- la mise en commun des acquis et des ressources avec les partenaires,
- l'identification et le choix des fournisseurs clés,
- une communication claire et ouverte,
- le partage des informations et des plans futurs,
- l'établissement d'activités communes de développement et d'amélioration,
- inspirer, encourager et reconnaître les améliorations et les réalisations des fournisseurs.

3 Les relations client fournisseur

Toute relation C/F doit s'appuyer sur une déontologie commune et reconnue des deux parties.

Par nature, on peut distinguer deux types de relation C/F :

- les relations usuelles,
- les relations partenariales.

3.1 Les relations usuelles

Ces relations conduisent, à court ou moyen terme, à la satisfaction des besoins ponctuels de l'entreprise, caractérisés au moins par des niveaux de performances, des quantités, des délais et des prix, à partir de l'exploitation des données provenant de fournisseurs en concurrence.

Des contraintes techniques ou économiques, dues par exemple à la productivité aux performances des produits ou au besoin d'innovation, peuvent conduire à modifier ce type de relation notamment en recherchant une collaboration plus étroite entre les clients et les fournisseurs.

3.2 Les relations partenariales

Ces relations stables et profondes sont basées sur une volonté réciproque d'engagement formel pour les deux parties dans le but d'optimiser leurs intérêts communs et d'assurer leur développement mutuel à moyen et long termes.

Ce type de relation réclame le respect de chacun, la transparence et un climat de pleine confiance quant au but et à l'environnement du produit concerné.

La formalisation de clauses partenariales doit se faire par le biais d'une déclaration d'intention ou d'une charte. Lorsque l'objet porte sur le niveau de performance de la qualité de la fourniture et de l'AQ du fournisseur, il s'agit d'une charte de qualité.

L'élargissement des relations partenariales, par l'établissement d'un contrat, peut inclure d'autres accords tels que le partage des risques et le partage des profits.

L'entreprise capable de répondre à ces attentes ne doit pas être considérée comme un fournisseur traditionnel. Il convient de veiller plus particulièrement à la santé de ce type de partenaire.

4 Les fournisseurs de l'industrie pharmaceutique

Dans l'industrie pharmaceutique, on peut distinguer plusieurs types de fournisseurs en fonction de la fourniture concernée.

Ainsi, on aura les fournisseurs :

- de matières premières utilisées dans la fabrication d'un médicament
- d'articles de conditionnement utilisés lors du conditionnement d'un médicament
- de produits semi-ouvrés : produits intermédiaires et produits vrac
- de produits finis
- de fournitures liées au procès de fabrication et/ou de conditionnement
- de prestation de service ayant une incidence sur la qualité ou l'environnement
- de fournitures consommables liées au processus de contrôle
- d'équipements : installations techniques, matériels et outillages industriels
- de mobiliers, de matériels de bureau ou informatique
- de matériels de transport
- de consommables bureautiques
- d'emballages perdus ou récupérables
- ...

Seuls les fournisseurs de Matières Premières (MP) et d'Articles de Conditionnement (AC) seront pris en considération dans la suite de cette thèse. Il s'agit de fournisseurs d'approvisionnements critiques pour une usine pharmaceutique, c'est-à-dire que leurs fournitures ont une incidence directe et prouvée sur la qualité du produit qu'est le médicament.

5 Notions d'agrément et de qualification d'un fournisseur

L'établissement d'un partenariat qualité, entre un fabricant pharmaceutique et son fournisseur, peut se décomposer en trois étapes qui rythment la relation C/F :

- le choix d'un fournisseur
- l'agrément du fournisseur
- la qualification du fournisseur

Ces étapes successives font référence à des notions d'agrément et qualification fournisseur qu'il convient de définir dans un premier temps et qui seront développés dans les parties E et F de cette thèse.

5.1 *Qu'est-ce que l'agrément fournisseur ?*

La notion d'agrément fournisseur apparaît dans les BPF, mais n'y est pas clairement définie.

BPF article 5.26 :

« Les MP ne doivent être achetées qu'auprès de **fournisseurs agréés**, cités dans les spécifications correspondantes ; si possible l'achat doit se faire directement chez le producteur »,

BPF article 5.40 :

« L'achat, la manutention et le contrôle des AC primaires ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux MP »

Les normes ISO en donnent quant à elles la définition suivante :

L'agrément du fournisseur est le « processus démontrant que l'entité produit/producteur est capable de répondre aux exigences spécifiées ».

Lors des Ateliers Nationaux du Médicament en 1997, il a été donné cette autre définition :

L'agrément du fournisseur est le « recueil de données écrites sur le fabricant et le produit donnant au client une confiance suffisante dans ses propres prélèvements et analyses sur les produits pour libérer les lots. »

L'agrément garantit donc une qualité donnée du produit, pour un coût fixé du produit chez son utilisateur.

Si l'on considère que les facteurs influençant la qualité du médicament obéissent à la règle des 5M (Main d'œuvre, Matériel, Matière, Méthode et Milieu), alors l'agrément fournisseur est inclus dans les facteurs du groupe « matière ». Cette décomposition de l'obtention de la qualité par facteurs est très utile dans les recherches de causes de non-conformité ou des voies d'amélioration de la qualité.

5.2 Qu'est-ce que la qualification du fournisseur ?

La qualification du fournisseur consiste à la mise sous AQ du produit livré.

Il s'agit de l'étape qui permet à un fournisseur agréé de devenir, et d'être considéré comme un fournisseur partenaire.

Le mot « qualification » n'a pas ici le sens attribué par les BPE (à savoir, opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus), il faut plutôt le comprendre dans le sens de la norme ISO, dans laquelle la qualification du fournisseur est définie comme la « confirmation par examen et apport de preuves tangibles, que les exigences particulières pour un usage spécifique prévu sont satisfaites ».

Les Ateliers Nationaux du Médicament de 1997 en donnent la définition suivante :

La qualification du fournisseur est un « ensemble documenté de preuves et engagements réunis, entre autre, sur l'organisation, les méthodes de fabrication, les contrôles du produit, donnant au client le niveau de confiance approprié pour tenir compte, dans sa libération des lots, des données reçues du fabricant. »

**PARTIE B : Le processus d'achat et
d'approvisionnement dans l'Industrie
Pharmaceutique**

Avant d'aborder les exigences relatives au processus d'achat des matières premières et des articles de conditionnement dans l'industrie pharmaceutique, nous allons tout d'abord définir les notions générales, inspirées des normes de la qualité ISO 9000 (version 2000) (12), relatives aux fonctions achat et approvisionnement.

Ensuite, nous décrivons les processus d'achat et d'approvisionnement pouvant être mis en œuvre au sein d'une industrie pharmaceutique, avec la présentation des différents acteurs impliqués dans ces processus.

Enfin, nous nous intéressons aux enjeux de la politique qualité à mettre en œuvre pour les fonctions d'achat et d'approvisionnement des matières premières et des articles de conditionnement ; politique fondée sur une relation de partenariat entre le client (industrie pharmaceutique) et ses fournisseurs.

1 Généralités sur les fonctions Achats & Approvisionnement

1.1 Concepts et définition :

Dans l'usage courant, on associe le terme d'achat au processus d'acquisition, lequel comporte diverses étapes :

- la reconnaissance du besoin ;
- la désignation précise du produit désiré et sa quantité ;
- la recherche et la sélection d'un fournisseur ;
- la négociation du prix et des autres conditions pertinentes ;
- la préparation et l'expédition du bon de commande ;
- le suivi devant assurer la livraison ;
- l'approbation de la facture ;
- la conservation des documents.

Le terme d'approvisionnement englobe l'achat, le transport, la réception, l'entreposage (stockage), le contrôle à réception et la mise à disposition dans les services de production de l'organisme.

Les fonctions d'achat et d'approvisionnement regroupent la prévision des besoins en matières (matières premières et articles de conditionnement), la recherche des sources d'approvisionnement et l'obtention des matières, l'introduction des matières dans l'organisation et la surveillance de l'état des stocks en tant qu'actifs à court terme.

1.2 Importance des fonctions d'achat et d'approvisionnement

Les fonctions d'achat et d'approvisionnements jouent un rôle capital pour les autres fonctions de l'entreprise, notamment dans le système de management de la qualité. Elles servent de centrale d'achats, pour le reste de l'entreprise.

En effet, il est naturel de penser que les fonctions de commande, achat, approvisionnement et mise à disposition font partie d'un seul et même processus. Or, il s'agit de trois processus interdépendant mais pas forcément réunis structurellement.

Il est important, pour les acteurs comme pour les utilisateurs des fonctions d'achat et d'approvisionnement, de définir et de faire comprendre le rôle de chacun des processus et la manière dont ils interagissent. Il n'est pas suffisant de bien gérer les achats et les approvisionnements, il faut aussi que la matière première ou l'article de conditionnement soit disponible au bon moment et au bon endroit.

2 Les exigences des BPF relatives à la qualité des matières premières et des articles de conditionnement approvisionnés dans l'IP

Selon le guide des Bonne Pratiques de Fabrication (1 – Chapitre 5- point 5.25), il est dit que « l'achat des matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs ». De même, pour les articles de conditionnement primaires ou imprimés (point 5.40 des BPF) « l'achat, la manutention et le contrôle... doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières ».

De plus, « les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes, si possible l'achat doit se faire directement chez le producteur ».

Ce qu'il faut retenir des exigences, pour les matières premières et les articles de conditionnement primaires ou imprimés, est que l'achat doit être effectué :

- par un personnel possédant « une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs » ;
- « auprès de fournisseurs agréés », sans toutefois que le terme d'agrément ait été défini ;
- Chez le producteur directement de préférence ;
- De la même façon pour les matières premières que pour les articles de conditionnement primaires (en contact avec le produit fini) et imprimés (pour des notions de sécurité).

Dans d'autres parties des textes BPF (1 – chapitre 1 6 Gestion de la qualité), il est demandé aux fabricants pharmaceutiques de s'appuyer constamment sur un « concept d'assurance qualité » qui doit rendre nuls « les risques liés à des carences en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité ».

La mise en œuvre d'une politique d'agrément et de qualification des fournisseurs par les fabricants pharmaceutiques permet de répondre à ces exigences réglementaires relatives à la qualité des matières premières et des articles de conditionnement primaires et imprimés, et de maîtriser les processus d'achat et d'approvisionnement. Il est nécessaire pour cela que les acteurs de l'entreprise pharmaceutique établissent une relation de partenariat développée avec ses fournisseurs.

Nous allons commencer par définir les processus d'achat et d'approvisionnement.

3 Processus d'achat et d'approvisionnement

D'une entreprise pharmaceutique à une autre, les acteurs de la gestion des processus d'achat et d'approvisionnement diffèrent selon la structure organisationnelle mise en place.

L'annexe n°1 présente la description des processus appliqués dans un laboratoire pharmaceutique, avec la définition des responsabilités attribuées à chacun des services impliqués.

Les services Achats, Assurance qualité (Unité Audit/Fournisseurs) et Logistique se partagent les tâches et les responsabilités dans la maîtrise des achats et approvisionnements au quotidien.

Se situant en amont dans le processus de l'entreprise pharmaceutique, le service Achat est à l'interface des négociations avec les fournisseurs, et avec les autres services de l'entreprise. Il négocie avec les fournisseurs pour obtenir les matières premières et les articles de conditionnement dans un rapport qualité/prix/délai optimal et juridiquement sûr.

Les données d'entrée de son processus sont :

- la connaissance des spécifications du/des produit (s) à acheter, qui sont définies au préalable par l'entreprise pharmaceutique ;
- les fournisseurs connus ou à consulter. Le service est en charge du développement des sources d'approvisionnement (consultation, participation à la sélection et à la politique d'agrément et de qualification des fournisseurs). Cela suppose une connaissance approfondie des fournisseurs et du marché.
- le budget et les marges de manœuvre connues (l'entreprise doit être efficiente dès le départ, et disposer de moyens financiers suffisants) ;
- les obligations légales et juridiques à respecter.

Le service Achat doit s'assurer de la bonne exécution du contrat d'achat établi avec les fournisseurs. Il doit permettre l'identification et la maîtrise des risques d'achats, notamment, s'assurer de la conformité des produits commandés aux spécifications en liaison avec le service Assurance Qualité (participation au suivi des performances des fournisseurs), des quantités à acheter en fonction des besoins de l'entreprise et des délais d'approvisionnement imposés par la production en liaison avec le service Logistique.

Le service Logistique, quant à lui, gère des mouvements. Il met à disposition le bon produit au bon moment, à partir des flux de production.

Ce service assure :

- la réception physique des produits approvisionnés ;
- le contrôle des marchandises qui doivent être conformes aux indications sur les bons de commande (vérification des quantités, si c'est le bon produit réceptionné, si la marchandise a subi des altérations au cours du transport notamment, etc.) ;
- le stockage des produits (respect des conditions de stockage et de manutention des produits) et la gestion des stocks ;
- la mise à disposition des produits pour les services de production.

Le service Assurance Qualité, quant à lui, joue un rôle important dans le management de la qualité des processus d'achat et d'approvisionnement.

Ce service est garant de la politique qualité définie par la direction de l'entreprise pharmaceutique, notamment dans la mise en place de la politique d'agrément et de qualification des fournisseurs pour permettre au service Achat de s'approvisionner auprès de fournisseurs sélectionnés et autorisés.

Ce service intervient dans le respect des exigences qualité des produits, en gérant les non-conformités détectées sur les MP et les AC : à réception, suite aux résultats d'analyses effectuées par le Laboratoire de Contrôle et lors de l'utilisation des produits par les services de production.

4 Management de la qualité dans la fonction d'Achat

4.1 Bien acheter pour bien vendre

Il est primordial pour l'entreprise pharmaceutique de bien acheter pour bien vendre et de répondre à la satisfaction du client.

Il n'est plus à démontrer qu'une qualité insuffisante aux achats, ou sur l'une de ses activités connexes, aura obligatoirement des conséquences sur la vie et les résultats de l'entreprise, et ce pour les raisons suivantes :

- la fonction achat cadence, techniquement et financièrement, les résultats de toutes les autres fonctions de l'entreprise. Tout choix qui n'est pas économiquement optimal, tout délai supplémentaire de mise à disposition des MP et des AC affectera obligatoirement l'efficacité et l'efficience des processus en jeu ;
- la fonction achat est en rapport direct avec le chiffre d'affaires de l'entreprise pharmaceutique. La valeur des achats peut parfois dépasser les 50 % du chiffre d'affaires.

Des processus d'achat et d'approvisionnement maîtrisés contribuent au devenir de l'entreprise. A l'inverse, ces processus mal maîtrisés bloqueront à coup sûr un ou plusieurs des autres processus.

4.2 Intégrer la qualité aux achats

La qualité des MP et des AC approvisionnés a une incidence directe sur la qualité des médicaments fabriqués. Pour maintenir cette qualité de façon continue et pour éviter toutes dérives et dérèglement liés au processus d'approvisionnement, un programme d'amélioration continue de la qualité doit être établi par l'entreprise pharmaceutique.

Ce programme doit prendre en compte :

- les exigences liées aux spécifications des MP et d'AC à usage pharmaceutique : elles doivent être clairement définies, communiquées et comprises par le fournisseur.
- La sélection des fournisseurs : chaque fournisseur doit établir la preuve de son aptitude à fournir des produits conformément aux spécifications requises.
- Des accords sur l'assurance de la qualité du fournisseur. En effet, l'acheteur se fie au système de management de la qualité du fournisseur. Celui-ci doit prouver qu'il maîtrise ses processus de production.
- Des méthodes de vérification et de contrôle de la conformité aux exigences spécifiées. L'entreprise pharmaceutique doit les expliciter en accord avec le fournisseur.
- Des dispositions relatives aux traitements des litiges avec le fournisseur.

- La mise en place d'enregistrements qualité relatifs à l'approvisionnement afin de suivre, dans le temps l'évolution du fournisseur en matière de performance et de qualité.

Ce programme est intégré dans la politique de management de la qualité développée dans l'entreprise pharmaceutique et définie par la direction (dans le manuel qualité, les plans qualité, des procédures décrivant les processus d'achat et d'approvisionnement, des procédures opérationnelles, etc.).

PARTIE C : Choix des fournisseurs

1 Définition et concepts

Le choix d'un fournisseur repose sur son aptitude à livrer des articles spécifiés en quantité et qualité voulues au meilleur prix et dans les délais fixés (14).

Selon la norme NF X 50-128 (15), ce choix est le « résultat de l'examen effectué pour déterminer dans quelles mesure le fournisseur est capable, à un instant donné, de satisfaire aux exigences spécifiées »

La démarche utilisée pour la sélection de fournisseurs potentiels se fait selon les étapes suivantes :

- 1) Identification préalable des besoins qui conduiront à l'établissement des « spécifications produits » (MP ou AC) et des « spécifications logistiques » ;
- 2) Rédaction d'un projet de cahier des charges ;
- 3) Recueil de données générales sur les fabricants de MP ou d'AC ;
- 4) Sélection d'un ou plusieurs fournisseur(s).

Le rôle du service des achats qui, rappelons-le, est à l'interface avec les fournisseurs et les autres services de l'entreprise pharmaceutique et qui effectuera notamment la recherche de fournisseurs potentiels, devra tenir compte des exigences préalablement définies et retranscrites sur le cahier des charges.

2 Identification des besoins

Il est nécessaire de tenir compte de l'importance de chaque produit pour l'utilisateur (criticité des produits à définir par exemple).

En effet, l'identification des besoins pour l'approvisionnement des MP ou des AC doit à la fois répondre :

- à des contraintes réglementaires (communes aux entreprises pharmaceutiques),
- à des contraintes propres à l'entreprise pharmaceutique (organisation, utilisateurs...),
- aux contraintes Groupe (dans le cas où l'entreprise pharmaceutique fait partie d'un groupe).

L'identification des besoins est généralement effectuée par un groupe de réflexion de compétences diverses, rassemblant les connaissances requises. Celui-ci est chargé d'examiner tous les aspects du produit avec les objectifs à atteindre.

Les besoins, une fois identifiés, sont ensuite traduits en « spécifications attendues » spécifications qui diffèrent d'une entreprise pharmaceutique à une autre.

Après avoir décrit brièvement les différents types de document utilisés pour l'élaboration des spécifications, nous détaillerons, respectivement, les exigences qualitatives des MP et des AC (spécifications produits). Puis, nous définirons les exigences liées aux opérations d'approvisionnement (spécifications logistiques).

2.1 Documents et référentiels utilisés

Pour la définition des besoins, le but est de réunir toutes les informations pertinentes à prendre en compte.

Les documents nécessaires à l'élaboration des spécifications produits et logistiques sont de sources différentes : des documents internes à l'entreprise pharmaceutique, des documents externes et des spécifications Groupe.

Deux types de documents propres à l'entreprise peuvent être utilisés :

- les procédures générales, telles que les procédures relatives à la réception et aux contrôles des MP et des AC approvisionnés, etc.
- les documents techniques relatifs aux appareillages, aux méthodes de fabrication et de conditionnement, etc.

L'Annexe N°2, reprend un exemple de système documentaire mis en place par un Laboratoire pharmaceutique. Celui-ci est développé sur trois niveaux, avec le manuel qualité qui chapeaute tous les autres types de documents.

Les documents externes proviennent soit :

- Des monographies des pharmacopées en vigueur (européenne, française, américaine, etc.) qui constituent la documentation de référence. Les exigences de

qualité et de contrôle données dans ces monographies opposables doivent être respectées.

- Des textes réglementaires ou des guidelines (d'application volontaire), tels que : Les Bonnes Pratiques de Fabrication ou de Distribution, le guideline ICH Q7A « Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients ».

Par ailleurs, dans le cas où l'entreprise pharmaceutique appartiendrait à un groupe, elle peut être amenée à prendre en considération certaines spécifications applicables à toutes les filiales.

Le but recherché par le Groupe, par le biais d'une harmonisation de certaines spécifications, est de choisir un même fournisseur pour un produit donné. Les avantages sont :

- de réduire le nombre d'audit. En effet, chaque filiale utilise alors le rapport d'audit diffusé par le groupe. En général, l'audit est souvent effectué par une des filiales.
- la diffusion des informations sur le fournisseur à l'ensemble des filiales, tels que : le questionnaire qualité préliminaire d'évaluation du fournisseur, les rapports d'audit d'évaluation et de suivi, etc.
- centralisation des commandes pour toutes les filiales, donc augmentation des volumes d'achat avec un prix de revient plus intéressant.
- économiques.

Ces documents doivent théoriquement servir de référence pour la définition des caractéristiques des produits commandés. Mais l'analyse de ces documents ne permet pas toujours l'intégration de données spécifiques telles quelles. Le plus, souvent, les spécifications demandent une adaptation en fonction des besoins propres à chaque filiale et des moyens de contrôle spécifiques dont elle dispose.

Il en résulte parfois des divergences entre filiales. Ainsi, l'harmonisation des spécifications du groupe pharmaceutique peut se révéler difficile.

L'ensemble des documents (interne, externes et du groupe) servent soit de support direct pour la définition des besoins, soit de support indirect permettant de mieux appréhender, dans un contexte précis, les besoins à définir.

2.2 Exigences qualitatives – Spécifications produits

Selon les BPF (13), la qualité des MP (Principes Actifs ou excipients) et des AC à usage pharmaceutique, doit être garantie en vue de leur libération pour l'utilisation.

2.2.1 Définitions

2.2.1.1 Matière Première

Selon la définition donnée dans les BPF (1 – Glossaire), une MP correspond à « toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des AC ».

La MP peut être :

- le ou les PA du médicament (présentant des propriétés curatives et/ou préventives),
- un excipient n'ayant aucune propriété curative et/ou préventive.

Les origines possibles des MP à usage pharmaceutique sont reprises dans la définition « substance » de la Directive européenne 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Titre – Définitions – point 3) :

« Toute matière quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être :

- humaine, telle que : le sang humain et des produits dérivés du sang humain,
- animale, telle que : les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes, sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits dérivés du sang,
- végétale, telle que : les micro-organismes, plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, substances obtenues par extractions.
- Chimique, telle que : les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse ».

Les MP, composants de médicament, quelles soient substances actives ou excipients, sont administrées aux utilisateurs. Leur qualité est déterminante pour assurer la sécurité et l'efficacité du médicament.

2.2.1.2 Articles de Conditionnement

Selon la définition donnée dans les BPF (1 – Glossaire), un article de conditionnement correspond à « tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les AC sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact avec le médicament ».

La Directive européenne 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Titre 1 – Définitions) précise les différents types d'articles de conditionnement :

- Conditionnement primaire : le récipient ou toute autre forme de conditionnement qui se trouve en contact direct avec le médicament.
- Emballage extérieur : l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire.
- Notice : la notice d'information pour l'utilisateur, qui accompagne le médicament.

Un AC est destiné à contenir le médicament, à lui donner une protection efficace et apporter à ses utilisateurs (patients, médecins, infirmiers) les informations nécessaires à son emploi (16).

Le conditionnement a donc un triple rôle protecteur, fonctionnel, informatif, qui en fait un élément important pour la qualité du médicament.

2.2.1.3 Spécifications

Selon les BPF (13 – Chapitre 4), « les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité ».

De plus, dans les BPF (13 – Chapitre 4, il est exigé que « des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les MP, les AC et les PF ».

Les spécifications (des MP et des AC) sont décrites dans le dossier d'enregistrement auprès des autorités de santé (l'AFSSAPS en France) qui délivrent, après expertise

du dossier (physico-chimique et toxicologique), l'A.M.M. du produit fini (PF) afin de garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit auprès des utilisateurs.

Ces spécifications pour une MP ou un AC sont reprises dans le cahier des charges, on parle alors de spécifications « attendues ».

Elles doivent être approuvées par différents services (le laboratoire de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique, l'assurance qualité et les achats), afin de garantir leur cohésion.

2.2.2 Spécifications des MP

Selon les BPF (13 – Chapitre 4), « les spécifications pour les MP et les AC doivent comporter :

- Leur description, y compris :
 - Le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ;
 - La référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée ;
 - Le nom des fournisseurs agréés et, si possible, le producteur d'origine des produits ;
- Des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- Les conditions et les précautions de stockage ;
- La durée maximale de stockage avant re-contrôle »

2.2.2.1 Description

Ce que l'on entend par « leur description », est le nom de la MP (dénomination chimique ou la DCI, Dénomination Commune Internationale), les caractéristiques organoleptiques et physico-chimiques qui permettent une identification de la matière.

Si la MP figure dans une monographie de la pharmacopée en vigueur (européenne, française, américaine, japonaise...), on y retrouve sa description détaillée.

Par contre, si elle ne figure sur aucune des pharmacopées, l'établissement pharmaceutique doit élaborer une monographie avec une partie définition, caractères, identification, essai de pureté et dosage (élaboration lors du développement du médicament).

2.2.2.2 Instructions d'échantillonnage

Dans les BPF (13 – Chapitre 4), l'échantillonnage est défini comme étant « une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot ».

L'échantillonnage est utilisé lorsqu'un contrôle unitaire (à 100 %) ne peut être appliqué (délai, coût, personnel, contrôle destructif, etc.). Il permet d'évaluer et de juger de la qualité d'un lot à partir d'un échantillon représentatif, de taille restreinte. En effet, dans les BPF (13 – Lignes directrices n°6), il est dit que : « la qualité d'un lot de MP peut être validée grâce au prélèvement et à l'analyse d'un échantillon représentatif ».

La commission SFSTP (26) donne une définition plus précise de l'échantillonnage : « processus de prélèvement ou de constitution d'un échantillon comprenant :

- le plan d'échantillonnage (c'est-à-dire l'organisation des prélèvements),
- les prélèvements eux-mêmes, qui peuvent être définis comme « l'acte de soustraire un sous-ensemble à un ensemble en vue de la constitution d'un échantillon ;
- la constitution de l'échantillon à partir des prélèvements ».

L'échantillonnage est réalisé sur un nombre déterminé de prélèvements effectués sur un lot de MP.

Les instructions d'échantillonnage des MP pour le contrôle qualité doivent s'effectuer selon des procédures écrites et approuvées précisant (13 – Chapitre 6) :

- La méthode d'échantillonnage (ou plan d'échantillonnage) ;
- Le matériel utilisé ;
- La quantité d'échantillon à prélever ;
- Les instructions pour toute division de l'échantillon ;

- Le type et la nature du récipient à utiliser ;
- L'identification des récipients à partir desquels des échantillons ont été prélevés ;
- Toute précaution particulière à observer, particulièrement lors de l'échantillonnage des produits stériles ou dangereux ;
- Les conditions de stockage ;
- Les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage.

De plus, il est demandé que le personnel doive recevoir une formation pour être habilité à effectuer les prélèvements. Cette formation doit porter sur sept points :

- Les risques de contamination croisée,
- Les précautions à prendre en ce qui concerne les substances instables ou stériles ;
- Les procédures écrites d'échantillonnage ;
- Les techniques et le matériel de prélèvement ;
- Les plans d'échantillonnage ;
- L'importance de l'examen de l'aspect extérieur des matériaux, des récipients et des étiquettes,
- L'importance de l'enregistrement de toute circonstance imprévue ou inhabituelle.

Le personnel doit respecter toutes ces précautions afin d'éviter tout risque de contamination des échantillons prélevés pouvant interférer sur les résultats du contrôle qualité.

Selon les BPF (13 – Chapitre 6) : « normalement, le prélèvement des échantillons des MP doit être effectué dans une zone séparée. Si celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination ».

Ces échantillons vont servir au contrôle qualité des MP du lot dont ils sont issus, en vue de leur libération. Ils doivent donc être représentatifs du lot de production.

Les procédures de prélèvement et d'échantillonnage appliquées chez le fabricant de MP doivent répondre à ces exigences, et donc tenir compte de la criticité de la MP, à savoir : sa nature, son origine, son utilisation en production pharmaceutique ainsi que la complexité du procédé de fabrication.

Selon les ateliers Nationaux du Médicament (18), « il est nécessaire de prendre en compte l'importance de chaque produit pour l'utilisateur ». Ils proposent (cf. Tableau n° 2) une classification des produits (MP et AC) selon l'évaluation de leur criticité.

COMPOSANTS	CRITÈRES DE CLASSIFICATION
Principes Actifs	Critiques par nature
Excipients à Risque	- Difficiles à analyser et/ou connus pour influencer sur la biodisponibilité ou la stabilité de la forme galénique - Utilisés dans les préparations injectables
Autres excipients	Répondant à d'autres critères
AC (primaires et imprimés)	- En contact avec le médicament - Ayant le rôle principal de protection vis-à-vis de l'environnement
Autres AC	Autres cas que ci-dessus

Tableau 2 - Criticité des Matières Premières et des Articles de Conditionnement

D'après les Ateliers Nationaux du Médicament – « La Qualité »

Tours – février 1998

2.2.2.3 Instructions de contrôle

Les instructions de contrôle qualité sont définies soit dans la monographie de la pharmacopée en vigueur, soit dans la monographie élaborée par l'établissement pharmaceutique.

Elles comportent les essais à effectuer sur la MP :

- caractères
- identification
- dosage
- essai de pureté
- indications de conservation le cas échéant.

Dans les essais de pureté, on peut retrouver (selon la MP) :

- la recherche de substances apparentées ;
- la détermination d'impuretés définies (teneur limite) tels que les métaux lourds ;
- la perte à la dessiccation

- etc.

Des essais additionnels à ceux décrits dans la monographie d'une pharmacopée peuvent être requis.

Il est précisé dans l'article L. 601 du Code la Santé Publique que : « les essais de routine à exécuter sur chaque lot de MP doivent être déclarés dans la demande d'A.M.M. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il faut fournir la preuve que les MP répondent aux exigences qualité de cette pharmacopée ».

Par exemple, pour toute MP entrant dans la fabrication d'une forme galénique stérile, il peut être, selon le laboratoire, préconisé un essai de pureté microbiologique avec des limites d'acceptation alors même que la pharmacopée ne demande pas ce type de tests.

Il s'agit d'une garantie supplémentaire car dans la ligne directrice N°1 des BPF (13) (point 46) sur la fabrication des médicaments stériles, il est demandé pour les MP que « la contamination bactérienne des MP doit être minimale. Les spécifications doivent comporter les normes de propreté microbiologique lorsque les contrôles en ont démontré la nécessité ».

En ce qui concerne l'identification d'une MP, il est précisé dans les BPF, que « l'identité d'un lot entier de MP ne peut normalement être garantie que si des échantillons individuels sont prélevés dans tous les récipients contenant ce même lot et qu'un essai d'identification est effectué sur chaque échantillon ».

Cependant, il est possible, dans certains cas, de ne pas faire d'analyse (physico-chimique) d'identification sur chaque contenant de certaines MP, si « une procédure validée totalement fiable à l'égard du fabricant a été mise en place. La validation doit notamment tenir compte des éléments suivants :

- la nature et le statut du fournisseur et sa connaissance des BPF de l'industrie pharmaceutique,
 - le système assurance de la qualité du fabricant des MP
 - les conditions de production et de contrôle des MP
 - la nature des MP et des médicaments auxquels elles sont destinées » (13)
- (Lignes directrices N° 6).

Toutefois, il est précisé, dans les BPF, les cas dispensant l'essai d'identification de chaque contenant, pour :

- « des MP provenant directement d'un fabricant ou d'une usine ne produisant qu'un seul produit,
- des MP provenant directement d'un fabricant ou livrées dans un récipient scellé par le fabricant, à condition que l'expérience montre sa fiabilité et que l'acheteur (le fabricant du médicament) ou un organisme officiellement agréé procède régulièrement à des audits du système d'Assurance de la Qualité du fabricant ».

Par contre, « il est peu probable qu'une procédure puisse être validée d'une manière satisfaisante pour :

- des MP fournies par un intermédiaire (par exemple un courtier) et dont le fabricant est inconnu ou ne subit pas d'audits,
- des MP destinées à des produits pour usage parentéral ».

2.2.2.4 Caractéristiques qualitatives et quantitatives avec limites d'acceptation

Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation doivent être définies. Elles correspondent à la définition des critères ou des résultats d'acceptations (tolérances admises) et de refus (résultats hors tolérances) aux contrôles effectués selon les instructions prédéfinies.

2.2.2.5 Les conditions et les précautions de stockage

Les conditions et les précautions de stockage sont déterminantes pour garantir la stabilité et la qualité des MP contre tout risque d'altération et de contamination (y compris au cours du transport). Elles doivent être déterminées et spécifiées pour chaque MP.

Le projet arrêté par l'AFSSAPS relatif aux Bonnes Pratiques de Distribution des MP à usage pharmaceutique (19), précise que « les MP soumises à des conditions particulières de stockage doivent être immédiatement identifiées et stockées conformément à des instructions écrites et aux dispositions techniques et réglementaires qui leur sont applicables ».

Les conditions particulières de stockage peuvent être relatives à l'éclairage, la température, le taux d'humidité et la ventilation qui doivent être appropriés et respectés afin d'éviter tout risque de détérioration.

L'identification des conditions de stockage sur les MP, lorsqu'elles sont particulières, est importante pour qu'elles soient respectées. Elle se fait par un étiquetage approprié mentionnant les conditions à respecter.

Outre les conditions de stockage, les précautions concernent aussi les locaux de stockage qui doivent être entretenus soigneusement en vue d'éviter le dépôt de poussières ou de saletés et la présence d'animaux nuisibles et de parasites (13).

Le projet arrêté par l'AFSSAPS relatif aux BPF des MP à usage pharmaceutique (20), basé sur le guide ICH Q71 de 1992 « Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients » de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), précise que : « les AC des MP à usage pharmaceutique doivent être choisis avec soin. Les matériaux dont ils sont constitués ne doivent pas avoir d'effets défavorables sur la substance et doivent protéger correctement du milieu extérieur et des risques de contamination. Les AC doivent faire l'objet de spécifications écrites et appropriées ».

La composition du matériau constitutif des AC pour une MP doit être définie par le fabricant pharmaceutique. Il doit démontrer, tout au long de l'étude de stabilité de la MP, qu'il n'existe pas d'interactions contenant-contenu au cours du développement.

Le choix du matériau se fait en fonction de critères technologiques (solidité, stabilité thermique, perméabilité, étanchéité,...) (16).

2.2.2.6 Durée maximale de stockage avant re-contrôle

Dans le projet arrêté par l'AFSSAPS relatif aux BPF des MP à usage pharmaceutique (20), il est précisé « qu'il n'est généralement pas nécessaire d'établir une date de péremption pour les MP à usages pharmaceutique. Si les essais (sous-entendu de stabilité) ne permettent pas de conclure à une durée de validité raisonnable, par exemple deux ans ou plus dans les conditions de stockage prévues, une date de re-contrôle appropriée peut être indiquée sur l'étiquette, une analyse portant sur l'ensemble des spécifications devant être effectuée au plus tard à cette date ».

C'est un élément important pour la gestion des stocks et de l'approvisionnement.

De plus, un re-contrôle sur l'ensemble des spécifications serait contraignant pour le laboratoire pharmaceutique.

Les spécifications attendues, une fois définies par le client, sont alors soumises aux fournisseurs potentiels qui devront mettre en œuvre les moyens et les contrôles nécessaires.

2.2.3 Spécifications des AC

Les spécifications pour les AC comportent les mêmes exigences, selon les BPF (13 - chapitre 4), que celles décrites pour les MP (cf. paragraphe 2.2.1.3), avec en plus dans la description, « un spécimen des AC ».

On peut regrouper des spécifications des AC par type d'emballage pour un même fournisseur. On y trouve des AC ayant les mêmes composants, les mêmes matériaux constitutifs (quantitativement et qualitativement) et la même fonction avec des caractéristiques différentes telles que les dimensions, les volumes,...

Nous détaillerons successivement les points essentiels contenus dans les spécifications générales des AC.

2.2.3.1 Description

Ce que l'on entend par « leur description », est le nom de l'article, le type (ampoule, flacon, capsule, étui, étiquette, notice,...), sa nature (AC primaire, imprimé ou secondaire), sa fonction et les plans qui permettent une identification précise.

Le choix du type de conditionnement primaire est déterminé au regard de l'usage prévu (stérilisation par exemple), de la forme galénique (liquide, solide, forme stérile,...) et de la nature physico-chimique du produit fini.

Comme pour les AC primaires des MP, la composition du matériau constitutif des AC primaires des produits finis doit être définie par le fabricant pharmaceutique. De plus, il doit démontrer, tout au long de l'étude de stabilité du médicament, qu'il n'existe pas d'interaction contenant-contenu lors du développement du médicament.

On retrouve dans la pharmacopée européenne (21 - chapitre 5.1), un chapitre consacré aux « matériaux utilisés dans la fabrication des récipients » à usage pharmaceutique. Il est précisé que « d'autres matériaux et polymères que ceux décrits par la Pharmacopée peuvent être employés, sous réserve de l'approbation, dans chaque cas, de l'autorité compétente responsable de la mise sur le marché de la préparation contenue dans le récipient ».

Le choix des emballages externes se fait en fonction de critères technologiques (solidité, stabilité thermique, perméabilité, étanchéité,...), tout comme pour les MP.

2.2.3.2 Instructions d'échantillonnage

Dans les BPF (13) (lignes directrices N°6), « le plan d'échantillonnage des AC doit tenir compte de :

- la quantité reçue (*par livraison*) ;
- la qualité exigée (*définie dans les spécifications de contrôle*) ;
- la nature du matériel (par exemple, AC primaires ou imprimés) ;
- les méthodes de production (*afin de tenir compte des risques potentiels liés au procédé de fabrication*) ;
- la connaissance du système d'AQ du fabricant ».

Comme pour toutes les MP, les échantillons prélevés doivent être représentatifs du lot de livraison et les précautions doivent être observées afin d'éviter la contamination ou toute détérioration de la qualité.

2.2.3.3 Instructions de contrôle

Les instructions de contrôle des AC doivent être décrites et approuvées.

Si l'AC figure dans une monographie de la Pharmacopée en vigueur (européenne, japonaise, américaine, française,...) on y retrouve sa description détaillée.

En effet, depuis plusieurs années, la pharmacopée, européenne notamment, s'est enrichie de nombreuses monographies de matériaux et d'AC. Elles portent plus spécifiquement sur les conditionnements primaires.

Lorsqu'elles existent, les monographies imposent des normes et des spécifications relatives aux dimensions (pour les monographies d'AC) et aux caractéristiques techniques.

La Pharmacopée ne couvre pas tous les besoins de l'industrie pharmaceutique. En effet, si les matériaux proposés dans la monographie existante ne correspondent pas aux besoins ou si l'AC ne figure pas dans une monographie de pharmacopée, alors l'établissement pharmaceutique doit établir sa propre monographie et ses propres

spécifications à partir de l'emploi qui sera fait de l'AC et des données physico-chimiques, toxicologiques et éventuellement biologiques (22).

La Pharmacopée Européenne (21 - chapitre 5.1) précise : « quand la composition des matériaux constituant tout ou une partie de ces récipients correspondant à celle d'un texte de la Pharmacopée, elle est contrôlée par les méthodes indiquées dans ces textes ».

On y retrouve, pour certains matériaux, une monographie pouvant comporter les rubriques suivantes :

- **définition** : qui décrit, entre autres, la composition du matériau avec une précision apportée sur les proportions et/ou les teneurs limites des composants, et l'usage auquel il est destiné (ex : récipients destinés aux préparations pour administration parentérale et ophtalmologique, conditionnement de formes sèches pour administration par voie orale,...)

- **production** : sous cette rubrique sont définies les composants, le cas échéant avec des teneurs limites, qui peuvent entrer dans la fabrication du matériau ou être formés au cours de cette fabrication. Des essais peuvent être demandés afin de valider une méthode de production. On retrouve ce cas, dans la fabrication de certains polymères, avec un essai décrit pour déterminer la teneur limite en chlorure de vinyle. Parmi les composants, un certain nombre d'additifs peuvent être ajoutés afin d'optimiser les propriétés chimiques, physiques et mécaniques des matériaux et ainsi de les adapter au mieux à l'usage qui en sera fait. Ils peuvent avoir des propriétés antioxydants (vis-à-vis du matériau), lubrifiants ou antibloquants, opacifiants (protection contre la lumière), colorants,... Une liste d'additifs peut être proposée avec la teneur maximale admise pour chacun en pourcentage.

- **Caractères** : Sont définis l'aspect du matériau (poudre, billes, granulés, feuilles translucides, récipients), et certaines propriétés physico-chimiques (solubilité, densité,...)

- **Identification** : L'essai d'identification par une méthode physique et/ou chimique se fait sur un échantillon du matériau.

- **Essai** : Différents essais peuvent être demandés en fonction des caractéristiques du matériau. Des essais complémentaires peuvent être décrits suivant la composition annoncée du matériau.

- **Dosage** : du ou des composants principaux.

Il est précisé dans certains cas que « le fournisseur du matériau devra pouvoir démontrer que la composition qualitative et quantitative retenue pour l'échantillon type est satisfaite pour chaque lot de production » (22).

Les contrôles à effectuer sur les AC dépendent du type d'article : flacon, étui, ampoules, étiquettes,...

2.2.3.4 Caractéristiques qualitatives et quantitatives avec limites d'acceptation

Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation doivent être définies. Elles correspondent à la définition des critères ou des résultats d'acceptations (tolérances admises) et de refus (résultats hors tolérances) aux contrôles effectués selon les instructions prédéfinies.

2.2.3.5 Les conditions et les précautions de stockage

Les conditions et les précautions de stockage sont importantes pour garantir l'intégrité et la sécurité des articles contre tout risque de détérioration et de contamination (y compris au cours du transport). Elles doivent être déterminées et spécifiées pour chaque AC.

De plus, dans les BPF (13 - chapitre 5), il est précisé que « les AC imprimés doivent être stockés dans des zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes volantes et autres AC imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans des boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution ».

Outre les conditions de stockage, les précautions concernent les locaux de stockage qui doivent être entretenus soigneusement en vue d'éviter le dépôt de poussière ou de saletés et la présence d'animaux nuisibles et parasites.

2.2.3.6 Durée maximale de stockage avant re-contrôle

Les AC n'ont pas de contraintes sur la durée maximale de stockage contrairement aux MP, tant que les précautions et les conditions de stockage sont respectées.

Cependant, pour un AC imprimé, la durée de stockage va correspondre à la durée de validité de la version (du texte).

Les spécifications attendues, une fois définies par le client, sont alors soumises aux fournisseurs potentiels.

2.3 Spécifications logistiques

L'approvisionnement des MP et des AC doit se faire de façon à préserver la conformité des produits lors de la livraison à la destination prévue.

L'entreprise pharmaceutique doit spécifier pour chaque produit (MP ou AC) les données suivantes, afin de leur permettre une protection adéquate :

- les emballages possibles à utiliser
- l'identification des marchandises
- les contraintes de manutention
- les conditions de stockage (citées plus haut)
- et les conditions de livraison.

Ces spécifications doivent être validées pour démontrer leur aptitude à produire des résultats planifiés.

Nous allons examiner les spécifications logistiques essentielles à la préservation des marchandises.

2.3.1 L'emballage

Les MP et les AC contenus dans leur conditionnement primaire sont emballés avant d'être livrés. L'emballage est un processus important qui doit être conçu pour assurer une protection correcte des produits lors de leur manipulation, de leur transport et de leur stockage.

L'entreprise pharmaceutique doit définir les exigences d'emballage qui peuvent contenir :

- une liste de matériaux d'emballages convenables

- des dessins et des photos montrant comment emballer et attacher les produits emballés,
- les spécifications de la taille des palettes et des dispositions de chargement,
- et les instructions de chargement (pour le transport)

Le choix par l'entreprise pharmaceutique de l'emballage s'effectue à partir de contraintes spécifiques à chaque produit, des contraintes de coût, mais aussi à partir des standards d'emballages utilisés par les fournisseurs.

Le choix des matériaux constitutifs des emballages peut être déterminé, selon l'importance du niveau de protection souhaité ou nécessaire pour le produit, par la mise en œuvre préalable de test de résistance aux impacts, aux vibrations et à la composition.

2.3.2 L'identification des marchandises

L'identification des marchandises se fait par un étiquetage sur les emballages externes, généralement uniformisé, contenant un minimum d'informations : le nom du fournisseur, la référence de la commande, le code ou la description de l'article, le ou les numéros de lot, la date de péremption pour les MP et le nombre d'articles par contenant ou par palette.

Ce qui est important est de pouvoir retrouver l'identité des produits approvisionnés, d'avoir accès à la date de péremption facilement et d'assurer la traçabilité du destinataire.

2.3.3 La manutention

La manipulation des marchandises doit être effectuée de façon à ne pas interférer sur l'intégrité et la sécurité des produits.

Beaucoup de produits résistent à une manutention rude et peu soignée, d'autres comme les produits en verre sont plus fragiles et nécessitent une manutention plus minutieuse.

Si l'apparence ou la fonctionnalité d'un produit doit être malmenée par une manutention peu soignée et rude, il est nécessaire de développer des processus

de formation des employés à la manutention du produit (y compris l'utilisation du chariot élévateur, l'empilement et/ou le stockage du produit)

Ces formations peuvent être demandées aux fabricants pour certifier une manipulation des marchandises conformément aux précautions requises.

2.3.4 La livraison

2.3.4.1 Le transport

Selon l'article R 1113 – 2 du Code de la Santé Publique, « ... le pharmacien responsable défini à l'article R 1113 assume les missions suivantes dans la mesure où elles correspondent aux activités de l'entreprise ou de l'organisme dans lequel il exerce :

1°) Il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments, produits, objets ou articles concernés ainsi que toutes les opérations de stockage correspondantes ;

2°) Il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles ; »

Le respect des exigences relatives à la qualité des MP et des AC approvisionnés, au cours du transport, est sous la responsabilité du Pharmacien Responsable de l'entreprise pharmaceutique.

Si la livraison du produit est laissée à une tierce partie, il est recommandé d'évaluer le transporteur comme tout autre fournisseur.

Dans tout contrat établi avec un transporteur, les responsabilités de ce dernier ainsi que du donneur d'ordre à l'égard des marchandises doivent être précisées.

2.3.4.2 Les conditions de livraison

L'approvisionnement est effectué par le service Achats de l'entreprise pharmaceutique qui doit être attentif à l'expression des besoins à l'égard de la

marchandise, de la réglementation sur le transport (compétences spécifiques commerciales).

Les conditions de livraison pour les produits ayant notamment des contraintes de conservation doivent être définies dans le contrat avec le transporteur (livraison de produit dans des enceintes réfrigérées sans variation de température et du taux d'humidité, ventilées...)

Les documents dits de « cadrage » du transport permettent l'établissement de prestations annexes telles que l'enregistrement des conditions de livraison après avoir été validé (suivi des paramètres de température, de pression ou du taux d'humidité au cours du transport). Ces données doivent être conservées (23).

Les délais de livraison doivent être définis et respectés pour chaque type de produit. En effet, les marchandises peuvent subir au cours du transport des altérations dues, par exemple, à des attentes à la douane.

Les délais de livraison sont définis en fonction du planning de la production pharmaceutique. Il faut donc s'assurer que le fournisseur est capable d'approvisionner en quantité et en fréquence prédéterminées et prédéfinies.

3 Le projet de cahier des charges

Toutes les « spécifications attendues » définies pour chaque MP, article ou type d'AC (spécifications produit et spécifications logistiques) servent de base à l'établissement du projet de cahier des charges.

3.1 Définition

Selon la norme NF X 50-151 (24), le cahier des charges est un « document par lequel le demandeur exprime son besoin en terme de fonctions, de services et de contraintes ».

Ce document contractuel lie le client à un fournisseur pour un produit donné. Il regroupe en un document unique, un ensemble d'exigences ou spécifications définies en collaboration avec tous les services de l'entreprise et avec le fournisseur.

3.2 Objectifs du cahier des charges

L'objectif principal du cahier des charges est de formaliser l'ensemble des exigences et des engagements relatifs à la fourniture d'un produit (MP ou AC).

La signature du cahier des charges par le fournisseur fait qu'il s'engage par écrit à délivrer un produit conforme aux spécifications indiquées.

L'intérêt d'un tel document est :

- d'être opposable en cas de litige (possibilité d'appel auprès des tribunaux s'il n'est pas respecté). En effet, il fixe les responsabilités de chacune des deux parties ;
- d'avoir un rôle informatif et normatif ;
- d'éviter toute dérive orale.

Dans ce cadre, le cahier des charges s'intègre au processus de mise en œuvre de l'assurance de la qualité. De plus, il participe au développement des relations entre client et fournisseur en introduisant la notion de partenariat.

3.3 Élaboration du projet de cahier des charges

En général, l'élaboration d'un cahier des charges se fait :

- par plusieurs services : Techniques (développement, production, laboratoire de contrôle, AQ) et Achats ;
- en plusieurs étapes selon les modalités prédéfinies par l'entreprise pharmaceutique.

Il peut être aussi établi en collaboration avec les fournisseurs. Dans ce cas, cela ne peut concerner que certaines parties du document (exemple : les modalités de livraison).

L'élaboration de cahier des charges se réalise avec des collaborateurs aux compétences complémentaires, comme dans cet exemple :

- le responsable AQ qui est à l'origine du projet et qui a un rôle de décideur
- le responsable de l'unité Audit/fournisseur (dépendant du service AQ). Il peut avoir la fonction d'animateur du groupe puisqu'il est responsable de l'élaboration du cahier des charges.

- Le responsable du service Développement Packaging : ce service est à l'interface avec les services de Production et de la Logistique de l'entreprise. Il a un rôle primordial dans la centralisation des exigences et contraintes relatives à la réception, au stockage et à l'utilisation des produits approvisionnés (production et approvisionnement)

- Un représentant du service Affaires Réglementaires

- Un représentant du service Laboratoire de CQ

- Et le représentant du service Achats : service par lequel transitent tous les documents échangés avec les fournisseurs potentiels, et qui entretient des relations privilégiées avec ceux-ci.

Dans cet exemple, la centralisation des informations est effectuée par le service AQ (unité Audit/fournisseurs) qui est en charge de la mise en œuvre du processus d'agrément et de qualification des fournisseurs.

La collaboration de ces différents services est indispensable pour élaborer un cahier des charges.

En général, les étapes suivies pour l'élaboration de cahier des charges sont présentées dans le tableau N°3, ci dessous.

Identification des besoins
Expression fonctionnelle du besoin
Rédaction d'un projet de cahier des charges
Projet soumis à la critique des fournisseurs
Concertation
Corrections
Rédaction du document définitif
Signature par les deux parties

Tableau 3 - Principales étapes pour l'élaboration d'un cahier des charges

3.3.1 Identification et expression fonctionnelle du besoin

« L'élaboration d'un cahier des charges doit permettre une juste perception du besoin et l'optimisation de sa traduction » (25).

Le cahier des charges permet de formaliser l'expression fonctionnelle du besoin. Comme le souligne la norme NF X 50-100 (26), elle constitue le point de départ indispensable de toute amélioration de la qualité.

L'expression fonctionnelle du besoin représente un moyen méthodologique utilisé pour le définir, le formuler, et justifier les exigences techniques du contrat (27).

Elle implique, rappelons-le, le recueil de toutes les informations pertinentes concernant le produit, une analyse aussi exhaustive que possible du besoin et de sa traduction en spécifications, mais aussi la participation de toutes les parties concernées et leur accord sur le document final.

La norme NF X 50-151 (28) peut servir de guide pour l'élaboration d'un cahier des charges fonctionnel.

3.3.2 Rédaction d'un projet de cahier des charges

La réalisation d'un projet de cahier des charges par l'entreprise pharmaceutique sera développée dans le paragraphe 3.4

3.3.3 Discussion avec les fournisseurs

Une fois le projet de cahier des charges est rédigé, il est présenté aux fournisseurs potentiels. Il est alors soumis à des discussions, des critiques voir à des corrections de la part des fournisseurs. Des échanges téléphoniques, documentaires et des réunions d'informations sont alors mises en œuvre pour que chacune des deux parties se mette d'accord sur le document final.

La collaboration avec les fournisseurs s'installe et devient plus étroite. Elle permet de confronter les critères de qualité à ceux retenus par le fournisseur et d'évaluer la cohérence du projet de spécifications par rapport aux possibilités pratiques de fabrication et de contrôle.

C'est une étape importante car elle conditionne la sélection ou non d'un fournisseur.

3.4 Contenu d'un cahier des charges

La structure d'un cahier des charges varie d'une entreprise pharmaceutique à une autre. Toutefois, le contenu est souvent sensiblement le même. Comme tout

document d'assurance de la qualité, un cahier des charges doit être paginé et doit comporter une date et un numéro d'édition afin de faciliter la gestion des futures mises à jour.

La présentation du document doit être soignée afin d'éviter toute ambiguïté. Pour faciliter la compréhension du texte, certains schémas, plans et tableaux de synthèse peuvent être insérés dans le document.

Les Ateliers Nationaux du Médicament (18) proposent les rubriques pouvant être contenues dans un cahier des charges pour MP et AC.

Nous allons nous inspirer de ces rubriques pour décrire le contenu du document et nous arrêter sur les éléments essentiels :

- **Page de présentation** : elle est commune à tous les autres cahiers des charges élaborées par l'entreprise. Elle comporte un titre général annonçant la nature et la fonction du document. Elle précise également la raison sociale des deux sociétés signataires du contrat et les noms de leur représentant.

- **L'information sur le produit considéré** : la nature et la fonction de la MP ou de l'AC sont brièvement décrites. Exemple : « Huile de paraffine épaisse – excipient à usage pharmaceutique ».

- **Responsabilités** : les deux parties sont responsables de l'assurance et de la conformité avec les exigences de ces spécifications. De plus, elles s'engagent à respecter la confidentialité des informations communiquées. En effet, le cahier des charges est un contrat confidentiel.

- **Engagements généraux du fabricant** :

- o Engagement en cas de modification pouvant influencer sur la qualité des produits approvisionnés : le fournisseur doit prévenir par écrit l'entreprise pharmaceutique en cas de modification pouvant concerner le processus de fabrication, la formulation (qualitativement ou quantitativement) ou les spécifications. Ce dernier informe en retour par écrit sa décision d'acceptation ou de rejet du changement.

- o Le fournisseur s'engage à ne pas sous-traiter sa fabrication ou une partie de celle-ci sans demande et accord préalable du client.

- o L'entreprise pharmaceutique se réserve le droit d'auditer le fabricant, même de façon inopinée.

o Engagement du fournisseur à fournir, à ses frais, à la demande du client, les données scientifiques nécessaires pour le dossier d'AMM : cas des MP et des matériaux constitutifs des AC primaires ou imprimés non inscrits à la Pharmacopée.

- **Spécifications sur le produit :** On y retrouve les « spécifications produit » décrites dans le paragraphe 2.2

- **Fabrication du produit :**

o Le fabricant garantit la pertinence des tests (par le client) vis-à-vis des impuretés, solvants résiduels...

o Exigence sur le respect des règles BPF minimales (ex : modalités de détection et traitement des non-conformités).

o Description des méthodes de fabrication et des normes, en accord avec le dossier d'A.M.M. Le cas échéant, le fabricant doit fournir la procédure DMF.

- **Conditions de livraison :** On y retrouve les « spécifications logistiques », telles que les normes internes d'emballage, d'étiquetage et de palettisation, les conditions de transport et les délais de livraison.

- **Description de la numérotation des lots chez le fabricant**

- **Engagement du client :**

o Sur les exigences relatives à la commande (contenu, délais...),

o A fournir précocement les informations au fabricant en cas de nouvelles spécifications (ex : nouvelle édition d'une Pharmacopée), ou de nouvelles règles BPF.

- **Conditions de refus du produit et dispositions à prendre**

- **Références documentaires et annexes.**

- **Signatures.**

3.5 Difficultés liées à l'élaboration d'un cahier des charges

Les principales difficultés rencontrées lors de la mise en place d'un cahier des charges sont :

- La nécessité de disposer de guide ou référence,
- La collecte des informations auprès des différents intervenants (services internes, fournisseurs),
- L'harmonisation des spécifications de l'établissement pharmaceutique, du groupe et des fournisseurs,
- Les classements des critères de qualité,
- L'obsolescence rapide des éléments constitutifs, faute de suivi immédiat et constant.

Lorsque l'entreprise réalise une série de cahier des charges, son principal souci est de les uniformiser. Cet objectif se heurte à la nécessité d'adapter les termes du contrat à chaque type de produit et de fournisseur.

Par exemple, deux fournisseurs n'ont pas forcément les mêmes critères de sélection pour un article similaire. Il faut alors trouver un compromis pour que les articles analogues provenant d'origines différentes soient jugés selon les mêmes critères. Cela fait partie de la négociation avec chaque fournisseur.

Le cahier des charges rassemble l'essentiel des points clés permettant de spécifier la qualité pharmaceutique des MP ou des AC.

Les conditions d'achat et l'aspect commercial du contrat peuvent être notamment développés en se référant aux Lignes Directrices pour les achats et les approvisionnements étudiés par l'AFNOR (29).

4 Sélection des fournisseurs

Cette phase de sélection peut être longue, aussi faut-il préalablement bien établir tous les paramètres économiques, techniques et réglementaires qui permettront de faire un choix pertinent, entériné ensuite par tous les acteurs successifs de cette opération.

Concrètement, le choix s'effectue par l'évaluation des réponses des fournisseurs au projet de cahier des charges (cf. 3.3.3). Généralement, l'entreprise pharmaceutique retiendra un ou deux fournisseurs pour l'approvisionnement d'une MP ou d'un AC. Il s'ensuivra l'intégration du ou des fournisseurs retenus dans le processus d'agrément puis de qualification.

Partie D: Le suivi des Fournisseurs

Après l'agrément d'un fournisseur, le service des Achats peut passer commande pour la fourniture concernée. Cependant, ce fournisseur est suivi par la mise en place des contrôles à réception et des indicateurs qualité.

Dans cette quatrième partie, les différentes possibilités de contrôle à réception seront présentées, ainsi que les différents indicateurs qualité.

L'agrément du fournisseur est une étape obligatoire, mais en fonction des résultats du suivi, il peut être remis en cause.

1 Le contrôle à réception

1.1 Le contrôle qualité à réception

1.1.1 Les différents types de contrôle

Le contrôle à réception peut s'effectuer selon 3 modes différents :

- par attribut
- par mesure
- par décompte du nombre de défauts

1.1.1.1 Le contrôle par attribut

Selon la norme NFX06-004 (AFNOR NFX 06-004), le contrôle par attribut est une méthode d'estimation de la qualité relevant, pour chacun des individus de l'échantillon prélevé dans la population, la présence ou l'absence d'un certain caractère qualitatif (attribut) et à compter combien d'entre eux possèdent ou non ce caractère.

Par exemple, le contrôle peut porter sur les attributs suivants : la couleur, la présence d'un texte, ou la propreté d'un article de conditionnement.

Le contrôle par attribut revient souvent à évaluer :

- la proportion d'individus non conformes,
- ou le nombre moyen de caractères non conformes par unité.

Dans le cas des AC, ce type de contrôle est souvent mené à l'aide de techniques simples et rapides, de façon visuelle.

Les contrôles visuels vérifient l'absence ou la présence de défauts apparents tels que :

- les défauts d'emballage,
- les défauts d'étiquetage,
- les défauts d'intégrité...

Les contrôles visuels permettent d'inspecter l'aspect général des AC, et sont parfois menés à l'aide des références suivantes :

- contrôle des couleurs par rapport à un nuancier, ou un triptyque couleur,
- contrôle des AC imprimés par rapport à leur bon à tirer (BAT),
- contrôle de l'aspect général par rapport à un article standard.

A la suite du contrôle par attribut des caractères, les individus sont qualifiés ou non de défectueux. La décision finale sur la conformité de la population est prise en fonction du nombre d'individus défectueux détectés dans l'échantillon.

1.1.1.2 Le contrôle par mesure

Selon la norme NFX 06-004, le contrôle par mesure consiste à prélever un échantillon constitué d'un certain nombre d'individus et à mesurer certaines dimensions ou caractéristiques.

Le contrôle par mesure évalue donc un caractère quantitatif, comme par exemple les côtés dimensionnels, une analyse chimique, une mesure physique, une contamination microbiologique...

Les données obtenues par ce type de contrôle ne portent pas uniquement sur le fait qu'une caractéristique existe et est comprise ou non entre certaines limites, mais sur la valeur effective de cette caractéristique.

La décision d'acceptation ou de refus de lot est basée sur le calcul de la moyenne et de la variabilité des mesures, c'est-à-dire leurs dispersions.

Statistiquement, ce type de contrôle exige une distribution particulière de la population : distribution selon une loi normale centrée sur la moyenne m et d'écart type σ .

1.1.1.3 Le contrôle par décompte du nombre de défauts

Le nombre de défauts constatés sur chaque individu contrôlé est enregistré.
La décision finale est prise d'après le nombre moyen de défauts par individu.

1.1.2 Les méthodes de contrôle des AC

On compte 4 types de méthodes pour le contrôle des AC :

- les méthodes de contrôle d'aspect,
- les méthodes de contrôle dimensionnel,
- les méthodes de contrôle par tests,
- les méthodes de contrôle des matériaux

1.1.2.1 Les méthodes de contrôle d'aspect

Les méthodes de contrôle d'aspect sont établies pour chaque famille d'article. Elles précisent la liste des non conformités qui peuvent apparaître, en leur associant un degré de gravité (défauts rédhibitoires, critiques, majeurs et mineurs).

Ces méthodes sont portées sur le respect des mentions imprimées, les décors et la propreté.

1.1.2.2 Les méthodes de contrôle dimensionnel

Les méthodes de contrôle dimensionnel sont établies pour chaque famille d'AC et donnent des exemples de côtes mesurables. Les côtes à contrôler, et que doit garantir le fournisseur, sont mentionnées dans la fiche de spécification de l'article et/ou le plan correspondant. Les tolérances associées à ces côtes sont également spécifiées sur les plans techniques de l'AC.

1.1.2.3 Les méthodes de contrôle par tests

Ce sont des tests de comportement ou de fonctionnement des AC. Ces tests peuvent être des essais d'étanchéité, de résistance,...

1.1.2.4 Les méthodes de contrôle des matériaux

Les méthodes de contrôle de matériaux s'appliquent aux AC primaires. Elles visent à montrer la conformité de la matière première de composition de l'AC.

Ces méthodes sont utilisées dans l'industrie pharmaceutique pour assurer la reproductibilité aux essais de stabilité déposés dans le dossier d'A.M.M. des spécialités.

1.1.3 Le contrôle statistique : principe et conditions de validité

Les méthodes de contrôle statistique sont basées sur des lois de probabilité et sont les plus couramment utilisées.

1.1.3.1 Principe du contrôle statistique

Le principe des méthodes de contrôle statistique est le suivant :

Dans un lot considéré comme homogène, on prélève au hasard une partie du lot que l'on définit en tant qu'échantillon.

On étudie ensuite sur cet échantillon comment varient le ou les caractères recherchés, puis on en déduit la probabilité pour que ce caractère varie de la même façon dans le lot, ou bien qu'il dépasse les limites fixées comme seuil de tolérance.

En fonction de cette probabilité, on accepte ou on refuse alors le lot contrôlé.

1.1.3.2 Conditions de validité du contrôle statistique

Selon la ligne directrice particulière 4 des BPF, un échantillonnage correct constitue un élément essentiel du système AQ.

En effet, la validité du contrôle statistique repose en premier lieu sur l'échantillonnage.

La qualité de cet échantillonnage dépend elle-même de deux facteurs :

- la représentativité du lot,
- l'adaptation des plans de contrôle aux besoins.

1.1.3.2.1 La représentativité d'un lot

Pour qu'un contrôle statistique soit valable, il faut nécessairement que l'échantillon analysé soit représentatif du lot prélevé. L'homogénéité du lot et les modalités de prélèvement de l'échantillon conditionnent cette représentativité.

L'homogénéité

Selon les BPF, le lot est défini comme une quantité définie d'une MP, d'un AC ou d'un produit fabriqué en une opération ou une série d'opérations, telles qu'elle puisse être considérée comme homogène.

La norme NFX 06-021 (AFNOR, principe du contrôle statistique de lots, 1991) propose la définition du lot suivante : ensemble d'individus produits ou fabriqués dans les conditions présumées uniformes. Un lot est considéré comme homogène lorsque aucune cause identifiable de variation n'est intervenue dans la production, l'élaboration ou la fabrication des individus qui le composent, ni dans les MP.

Un lot doit donc se composer d'individus fabriqués :

- dans les mêmes conditions,
- et au cours d'une même période.

Par conséquent, la notion de lot peut être précisée pour chaque famille d'AC en tenant compte du processus de fabrication.

Les modalités de prélèvement

Les modalités de prélèvement représentent le deuxième facteur déterminant de la représentativité d'un échantillon.

Le prélèvement doit être aléatoire. Il faut ainsi éviter tout prélèvement préférentiel, comme par exemple les plus accessibles.

Pour éviter ce type d'erreur, deux alternatives sont proposées :

- l'utilisation de tables de nombres au hasard, assez difficile à mettre en œuvre,
- l'échantillonnage aléatoire intuitif

Lorsqu'un lot est divisé en deux sous-lots, le prélèvement doit être effectué au hasard dans les différents sous-lots de façon à s'assurer à chaque individu la même probabilité de faire partie de l'échantillon.

De même qu'à l'intérieur d'un même contenant, le prélèvement peut se faire à différents niveaux (dessus, milieu, au fond).

1.1.3.2.2 Adaptation d'un plan de contrôle

Définition et caractéristiques

Un plan de contrôle est une règle suivante laquelle le contrôle est effectué pour décider de l'acceptation ou du refus d'un lot.

Les règles pour définir un plan de contrôle sont détaillées dans les normes NFX 06-19, 21, 22 et 27. Ces normes se présentent sous la forme de tables où les quantités à prélever sont définies par rapport à l'effectif total du lot.

Le plan de contrôle décrit les dispositions spécifiques mises en œuvre pour le contrôle d'un produit donné et détermine en particulier :

- le type de contrôle : par attribut, par mesure
- le domaine de jugement de la conformité pour le contrôle par attribut, et les limites de tolérance pour le contrôle par mesure
- les règles d'échantillonnage : modalité de prélèvement, effectif de l'échantillon
- les méthodes de contrôle utilisées
- les relations entre les résultats du contrôle et les décisions à prendre

La finalité d'un plan de contrôle est de déterminer les priorités de façon à ne contrôler que les caractéristiques qui ont une influence réelle sur la qualité du produit. Il vise donc à organiser les contrôles afin d'assurer un niveau de contrôle constant sans surcoût.

Notion d'efficacité

Le coût et les délais du contrôle par échantillonnage, ou contrôle statistique sont moindres que ceux du contrôle à 100%, cependant il existe des risques qui dépendent du plan d'échantillonnage choisi.

L'efficacité d'un plan de contrôle dépend du choix de plusieurs facteurs :

- la taille du lot,

- la valeur des couples $(P1, \alpha)$ et $(P2, \beta)$

Le couple d'efficacité (31) représente la probabilité d'acceptation du lot en fonction de la proportion de défectueux.

P2 : la proportion minimale d'article défectueux définissant un mauvais lot, caractérise un NQT ou Niveau Qualité Toléré.

β : le risque β représente le risque client, c'est-à-dire la probabilité pour le client d'accepter un lot non conforme.

Le risque que prend le client d'accepter un lot non conforme ne concerne pas directement le fournisseur. L'acheteur peut donc fixer seul les valeurs du NQT et du risque β .

P1 : la proportion maximale d'articles défectueux définissant un bon lot, caractérise un NQA ou Niveau Qualité Acceptable.

α : le risque α représente le risque fournisseur, c'est-à-dire la probabilité pour le fournisseur de voir rejeté un lot conforme.

Les valeurs du NQA et du risque α associé doivent être fixées d'un commun accord par le fournisseur et l'acheteur en fonction des critères professionnels, techniques et économiques. Dans l'industrie pharmaceutique, seule la valeur du NQA fait l'objet de négociation.

Pour tout plan de contrôle, à une proportion de défectueux déterminée, correspond une valeur du risque α et du risque β .

1.2 Méthode : les plans de contrôle

Dans ce paragraphe, nous allons indiquer les éléments constitutifs d'un plan de contrôle, dans le cas d'une MP et dans le cas d'un AC.

1.2.1 Plan de contrôle d'une MP

Pour une MP, le plan de contrôle est constitué des éléments suivants :

1.2.1.1 Le plan de prélèvement

Dans ce plan de prélèvement, on retrouve :

- le prélèvement séparé dans chacun des contenants, pour la réalisation des tests d'identification,

- la procédure particulière de mélange pour effectuer les analyses sur des mélanges moyens homogènes.

1.2.1.2 Les essais d'identification

Les essais d'identification sont à réaliser sur chaque contenant de MP, et permettent de refuser ou d'accepter la matière par nature.

1.2.1.3 Les analyses

Ces analyses sont réalisées pour contrôler la conformité aux spécifications et permettent de juger l'homogénéité des lots (écarts significatifs aux résultats de plusieurs mélanges) et la conformité de la matière (résultats hors limites).

1.2.1.4 Les re-contrôles de stabilité

Les re-contrôles de stabilité font également partie du plan de contrôle de la MP.

1.2.2 **Plan de contrôle d'un AC**

La détermination des paramètres d'échantillonnage s'effectue à l'aide des tables de Military Standard :

- MS105D (AFNOR NFX 06-022, 1983) pour le contrôle par attribut
- MS414 (AFNOR NFX 06-023, 1987) pour le contrôle par mesure.

L'utilisation de ces tables est courante dans l'industrie pharmaceutique. Elles constituent une base de contrôle pour l'acceptation ou le rejet des lots réceptionnés. L'acceptabilité d'un lot est déterminée en fonction des modalités de contrôle proposées par ces tables :

- taille du lot
- niveau de contrôle

- détermination des NQA
- plan d'échantillonnage
- effectif des échantillons à prélever
- valeur d'acceptation et de rejet.

Ces différents points sont détaillés dans le plan de contrôle.

1.2.2.1 La taille du lot

Les tables du Military Standard tiennent compte de l'effectif des lots à contrôler pour la détermination de l'acceptabilité du lot.

Ainsi, l'avantage de prendre des lots importants est de pouvoir prélever des échantillons d'effectifs plus élevés et donc de mieux discriminer les bons des mauvais lots, ce qui minimise le risque patient et le risque économique.

La taille de lot détermine une lettre clef correspondant à un effectif d'échantillon donné.

1.2.2.2 Le type de contrôle

Dans le plan de contrôle, est indiqué le type de contrôle, c'est-à-dire s'il s'agit d'un contrôle par attribut, ou bien par mesure.

Dans la suite de l'exemple, nous considérerons le cas d'un contrôle par attribut.

1.2.2.3 Le niveau de contrôle

Le niveau de contrôle est choisi en fonction de la qualité présumée des produits à contrôler.

Les différents niveaux de contrôle sont les suivants :

- réduit : niveau I
- normal : niveau II
- renforcé : niveau III

Ainsi, le niveau II correspond aux usages généraux. C'est le niveau normal couramment utilisé, sauf instructions particulières de l'AQ.

Le niveau I revient à accepter avec une moindre sévérité. Il est choisi pour des produits généralement de très bonne qualité.

Le niveau III correspond à une sévérité accrue, il est adapté pour le contrôle des produits de qualité médiocre.

Le niveau de contrôle détermine la relation entre l'effectif du lot et celui de l'échantillon.

1.2.2.4 Le plan d'échantillonnage

Le plan d'échantillonnage correspond à un mode de sélection de l'échantillon.

Dans la ligne directrice 4 des BPF, il est précisé que la détermination d'un plan d'échantillonnage doit être fonction de :

- la quantité d'articles reçus,
- la qualité exigée,
- la nature du matériel,
- la méthode de production,
- la connaissance du système AQ du fabricant de ces articles.

Trois types de plan peuvent être utilisés :

- plan simple : 1 tirage
- plan double : 1 ou 2 tirages,
- plan multiples : 1 ou n tirages

L'échantillonnage simple est facile à mettre en œuvre, il conduit à l'acceptation ou le refus d'un lot sur la base de l'observation d'un seul échantillon de taille importante.

Si le nombre de défectueux k de l'unique échantillon de taille n est inférieur au critère d'acceptation A , le lot est accepté, dans le cas contraire, le lot est refusé.

1.2.2.5 Le mode de prélèvement

Dans le mode de prélèvement, on précise le nombre de palettes, de contenants à prélever.

1.2.2.6 La définition des classes de défauts

Généralement, on retrouve 4 classes de défauts dans les plans de contrôle :

- classe 1 : défauts rédhibitoires
- classe 2 : défauts critiques
- classe 3 : défauts majeurs
- classe 4 : défauts mineurs

1.2.2.7 Attribution d'un NQA

Le plan de contrôle attribue un NQA à chacune des classes en fonction :

- du préjudice induit à l'objet, c'est-à-dire selon l'importance de la non conformité,
- de la taille de l'échantillon à prélever,
- du coût unitaire de l'objet
- du coût des contrôles

Le choix du NQA a une importance fondamentale dans la sélection des plans d'échantillonnage. Le NQA représente la proportion maximale de défectueux (ou le nombre maximal de défauts pour 100 unités) pour l'acceptation du lot.

Il faut prendre soin de distinguer les notions de défauts et de défectueux :

- un défaut est une non conformité de l'individu aux spécifications imposées,
- un défectueux est un individu qui présente un ou plusieurs défauts.

Le NQA caractérise en fait le niveau de qualité moyen de fabrication facilement tenu par le fournisseur. Il est donc exigé d'un fournisseur qu'il produise des lots de qualité

moyenne meilleure que celle du NQA. En conséquence, le NQA est un paramètre à négocier avec le fournisseur et qui doit être spécifié dans les contrats.

1.2.2.8 Classification des défauts

Les défauts sont classés et regroupés au sein de chacune des 4 classes précédemment définies.

1.2.2.9 Détermination des limites et des contrôles

Pour chacun des défauts listés, on procède à la détermination :

- des limites d'acceptation,
- des contrôles à effectuer permettant de juger de l'absence ou de la présence de ce défaut.

1.3 Règles pour la modification du contrôle

1.3.1 Passage du contrôle normal au renforcé

Lorsque le contrôle normal est en vigueur, le contrôle normal doit être instauré lorsque 2 lots sur 5 consécutifs ont été rejetés en première présentation.

1.3.2 Passage du contrôle renforcé au normal

Lorsque le contrôle renforcé est en vigueur, le contrôle normal doit être instauré lorsque 5 lots consécutifs ont été considérés comme acceptables en première présentation.

1.3.3 Passage du contrôle normal au réduit

Lorsque le contrôle normal est en vigueur, le contrôle réduit doit être instauré lorsque toutes les conditions suivantes sont remplies :

- les 10 lots ou plus précédents ont été soumis au contrôle normal et aucun n'a été rejeté en première présentation,

- le nombre total de défectueux est
- la production est régulière
- l'autorité responsable estime souhaitable de passer au contrôle réduit.

1.3.4 Passage du contrôle réduit au normal

Lorsque le contrôle réduit est en vigueur, le contrôle normal doit être instauré lorsque l'une des éventualités suivantes se produit en 1^{ère} présentation des lots :

- 1 lot est rejeté,
- la production devient irrégulière ou ralentie,
- le changement de fournisseur,
- autres conditions.

2 Mesure de performance : indicateurs qualité

Le suivi des fournisseurs est une démarche dynamique permettant de suivre les performances des fournisseurs agréés.

2.1 Objectif

Ce suivi a pour objectif (32) de fiabiliser le flux produit, de suivre le niveau de la qualité, de maîtriser les coûts de non qualité et d'optimiser les gains de productivité pour le client et le fournisseur. De plus, ce processus permet de comparer de façon objective les fournisseurs d'une même famille de produits et de fixer avec eux des objectifs de progrès.

Les informations issues de ce processus servent d'outil de pilotage, d'aide à la décision, d'indicateurs, d'éléments de tableau de bord, voire d'aide à la répartition des achats chez les différents fournisseurs.

2.2 Méthodologie

La mise en place d'une mesure et d'une cotation du fournisseur, commence par un recueil des données concernant le fournisseur et ses fournitures, ensuite des indicateurs pertinents seront choisis et suivis, afin de construire un tableau de bord qui sera le reflet de la performance du fournisseur.

2.2.1 Recueil des données

Le recueil des données pour la constitution des indicateurs concerne :

- l'enregistrement des données achats/approvisionnement
- l'enregistrement des non conformités,
- le suivi des audits qualité chez le fournisseur.

2.2.1.1 Enregistrement des données d'achat/approvisionnement

Il est important de suivre chaque achat/approvisionnement afin de pouvoir enregistrer les données suivantes :

- le nombre de réception,
- les quantités réceptionnées et commandées
- les délais de livraisons, le nombre de retard,
- les délais de paiement,
- les dérives de prix,
- voire le stockage et taux de rotation.

Ce recueil de ces données est généralement pris en charge totalement par le service Achats.

2.2.1.2 Enregistrement des non conformités

D'un point de vue purement qualité, l'autre type de recueil de données est l'enregistrement des non conformités. L'enregistrement et le suivi de ces écarts fait

partie intégrante du système d'assurance de la qualité, et est pris en charge par le service Assurance Qualité.

Que ce soit lors de la réception au magasin, du contrôle au laboratoire ou de la mise en œuvre en production, toute non conformité ou tout écart concernant la fourniture se doit d'être signalé. Les fiches d'écarts sont le support papier de l'enregistrement de ces non conformités qui pourront être reportées dans une base de données informatique pour en faciliter l'exploitation.

Afin de documenter une fiche d'écart, les informations suivantes sont nécessaires :

- le nom et le code de la ressource concernée
- numéro de lot interne et fournisseur,
- nom du fournisseur
- date de déclaration de l'écart, nom du service qui a détecté l'écart
- description de l'écart
- traitement immédiat engagé
- décision sur le statut : accepté, refusé pour destruction ou pour retour fournisseur, accepté après tri, accepté après retraitement
- coefficient de gravité de l'écart
- origine de la cause : interne ou externe
- type de cause : composant, moyens ou équipements, personnel, méthode, milieu
- coût de la non qualité
- action corrective ou préventive demandée, avec un acteur et un délai,
- suivi de la réalisation de l'action, date et référence,
- suivi de l'efficacité de l'action,
- date de clôture de l'écart.

De par le suivi des non conformités, les données suivantes vont pouvoir être facilement accessibles :

- nombre de lots refusés/ nombre de lots réceptionnés
- nombre de lots avec écart/nombre de lots réceptionnés

2.2.1.3 Suivi des audits qualité

Le suivi des audits qualité menés chez les fournisseurs va également permettre de recueillir un certain nombre de données intéressantes pour la mesure de performance du fournisseur, comme par exemple :

- le nombre d'écarts recensés lors du dernier audit,
- l'importance des écarts recensés (critique, majeur, mineur),
- le nombre d'actions correctives réalisées depuis le dernier audit.

2.2.2 Indicateurs qualité

2.2.2.1 Caractéristiques d'un indicateur

Un indicateur doit posséder les caractéristiques suivantes :

- être pertinent : c'est-à-dire fidèle, juste et stable, précis et sensible,
- être opérationnel : c'est-à-dire facile à établir, facile à utiliser, vendable et acceptable, communicant,
- être consolidable et agréable : c'est-à-dire quantifiable, cumulable pour analyse,
- être économique : c'est-à-dire rentable, chiffrable monétairement, utile à la prévention.

2.2.2.2 Choix des indicateurs

Dans le cadre du suivi des fournisseurs, les indicateurs mis en place doivent permettre l'évaluation du fournisseur au travers de la prestation fournie.

En général, cette prestation est évaluée selon deux critères :

- la qualité du produit
- la qualité du service.

La qualité du produit se mesure par exemple par les indicateurs suivants :

- le nombre de lots refusés/nombre de lots réceptionnés,
- le nombre de lots avec écarts/nombre de lots réceptionnés.

La qualité du service est souvent évaluée par l'intermédiaire des indicateurs suivants :

- le nombre de livraisons dans les délais/nombre total de livraison,
- le nombre de lots conformes/nombre de lots réceptionnés.

2.2.3 Tableau de bord

2.2.3.1 Élaboration d'un tableau de bord qualité

Le tableau de bord permet de suivre l'évolution des indicateurs dans le temps, et de mesurer la performance des fournisseurs d'une année sur l'autre.

Parmi les différentes méthodes qui existent pour l'élaboration d'un tableau de bord, nous aborderons plus particulièrement deux d'entre elles :

- l'indice de qualité totale achetée,
- la méthode des histogrammes,
- la méthode graphique

2.2.3.1.1 *L'indice de qualité totale achetée (IQTA)*

L'Indice de Qualité Totale Achetée, ou IQTA (33) prend en compte les aspects qualité, délai, quantité et prix pour chaque fournisseur en appliquant une pondération de chacun de ces critères, comme indiqué dans le tableau ci-après.

2.2.3.1.3 *La méthode du profil graphique (34)*

Cette méthode consiste à représenter la performance globale du fournisseur comme une surface. La grille d'évaluation des performances est une cible dont le centre est associé à la note minimum. Les cercles concentriques de la cible correspondent à un barème de 1 à 5.

Chaque cadre représente un des 4 paramètres principaux :

- prix (P)
- qualité (Q)
- délai (D)
- service (S)

Chacun de ces paramètres peut être affiné en sous rubriques.

Par exemple, le paramètre prix (P) peut regrouper :

- la décomposition des prix de vente,
- le niveau de prix du fournisseur par rapport à la concurrence,
- les conditions de paiement proposées par le fournisseur.

De la même manière on peut décomposer le paramètre qualité (Q) en :

- niveau de qualité,
- constance de qualité,
- fiabilité.

Pour les délais (D), la décomposition peut être la suivante :

- la longueur des délais
- le respect des délais.

Enfin le paramètre service (S) peut être décomposé en plusieurs sous rubriques, telles que :

- le service sur le plan qualité/prix,
- le service sur le plan quantité/délai,
- le service après vente.

PARTIE E : L'Agrément des Fournisseurs

Enfin, nous concluons sur la formalisation du statut de «Fournisseurs agréés », nécessaire pour l'approvisionnement des MP et AC par l'entreprise pharmaceutique.

1 Les différentes étapes d'agrément des fournisseurs

1.1 Principe

Selon le guide des BPF (13) :

- « Les MP ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés... »,
- « L'achat, la manutention et le contrôle des AC primaires et imprimés doivent recevoir la même attention portée aux MP »,
- « Le système d'assurance de la qualité doit pouvoir garantir que des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des MP et d'AC soient corrects ».

En effet, la qualité des produits fabriqués dépend de la qualité des MP et des AC utilisés.

Une politique d'approbation, dans un premier temps, et de qualification, dans un second temps, des fournisseurs doit être mise en place pour rendre nuls « les risques liés à des carences en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité ».

1.2 Définition et généralités

Les Ateliers Nationaux du Médicament (18) définissent l'agrément d'un fournisseur comme étant « le recueil de données écrites sur le fabricant et le produit donnant au client une confiance suffisante dans ses propres prélèvements et analyses sur le produit pour libérer les lots ».

On retrouve dans les définitions normalisées (12), le terme de « Qualification » pour les fournisseurs, équivalent à l'agrément : « Processus démontrant que l'entité produit/producteur est capable de répondre aux exigences spécifiées ».

L'agrément s'appuie donc sur des données écrites, c'est-à-dire des preuves et engagements obtenus chez un fournisseur portant entre autres, sur l'organisation, les méthodes de fabrication et les contrôles, donnant une garantie sur la qualité des produits approvisionnés.

La démarche d'agrément des fournisseurs de MP et d'AC est laissée à l'appréciation de chaque entreprise pharmaceutique.

C'est la première étape de l'évaluation d'un fournisseur de MP ou d'AC. En effet, le statut de « fournisseur agréé » est le statut minimal requis pour autoriser l'approvisionnement par le service des achats de l'entreprise pharmaceutique.

1.3 Les principales étapes d'agrément des fournisseurs

La démarche d'agrément des fournisseurs suit un schéma général définissant les différentes étapes à mettre en œuvre.

Le processus décrit par les Ateliers Nationaux du Médicament (18) est présenté dans le tableau N°5.

Etapes	Agrément des fournisseurs d'AC	Agrément des fournisseurs de MP
1	Recherche de fournisseurs <i>Envoi des spécifications et projet de cahier des charges</i>	Recherche de fournisseurs <i>Envoie de spécifications et projet de cahier des charges</i>
2	Choix du fournisseur <i>Critères et demande d'échantillons</i>	Tri des réponses des fournisseurs
3	Audit d'évaluation du fournisseur fabricant	Choix d'un (ou deux) fournisseur(s)
4	Essai industriel par le client <i>Machinabilité et étude de stabilité (suivi)</i>	Contact de ce(s) fournisseur(s) <i>Demande d'information complémentaire, d'échantillons pour analyse et envoi du questionnaire Qualité préliminaire</i>
5	Information aux Autorités de Santé <i>Examen du dossier d'enregistrement</i>	Contrôle des échantillons de MP reçus <i>Des lots pilotes et/ou industriels</i>
6	Cahier des charges (plan AQ produit)	Audit d'évaluation du fournisseur et/ou fabricant
7	Agrément du fournisseur d'AC	Transposition pharmaceutique Lots pilotés et/ou industriels, stabilité du médicament
8	Pérennité (surveillance) Audit de suivi	Information des autorités compétentes
9		Cahier des charges finalisé
10		Agrément du fournisseur de la MP
11		Pérennité (surveillance) <i>Audit de suivi</i>

Tableau 5 - Les différentes étapes d'agrément des fournisseurs
D'après les Ateliers Nationaux du Médicament – « La Qualité »
Tours – Février 1998

Après avoir choisis les fournisseurs sur les réponses formulées suite à l'envoi du projet de cahier des charges, la demande d'information complémentaire (essentiellement documentaire), l'envoi de questionnaires qualité préliminaires ainsi que des contrôles de conformité des échantillons venant d'une production du fabricant sont réalisés. Ces éléments sont évalués par l'entreprise pharmaceutique qui décide ou non ensuite de réaliser des audits qualité. Si les résultats de ceux-ci sont satisfaisants, les fournisseurs sont alors agréés.

2 Exigences documentaires de référence

2.1 Certificat de Conformité à la Pharmacopée / Drug Master File

Selon l'article L. 5138-2 du code de la santé publique, « les MP à usage pharmaceutique doivent répondre aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent et être fabriquées et distribuées en conformité avec les bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition de l' AFSSaPS ».

Dans le cas d'une MP faisant l'objet d'une monographie à la pharmacopée, le fabricant doit fournir à l'entreprise pharmaceutique un certificat de conformité à la pharmacopée (CEP). Ce document contient les données suivantes : voie de synthèse, normes et méthodes de contrôle.

Ces données sont préalablement déposées par le fabricant auprès de l'AFSSaPS qui fait systématiquement une expertise analytique sur des échantillons pour en confirmer la valeur. Elle délivre alors le CEP.

Si la MP ne figure pas dans une monographie de la pharmacopée, le fabricant doit décrire le procédé de fabrication, de purification et d'isolement (données similaires au CEP) dans le document appelé Drug Master File (DMF). Ce document n'a de valeur que s'il est tenu à jour par le fabricant. Seule la partie non confidentielle peut être mise à disposition aux entreprises pharmaceutiques.

2.2 Certification ISO d'établissement

Selon la définition donnée dans les normes ISO 9000 (12), la certification est une « procédure par laquelle une tierce partie donne une assurance écrite qu'un produit, un procédé ou un service est conforme aux exigences spécifiées ».

Un fournisseur peut faire certifier son système de management de la qualité par rapport aux normes ISO 9000 (version 2000).

En France, il existe plusieurs organismes généraux de certification reconnus tels que l'AFAQ (Association Française d'Assurance Qualité, organisme indépendant) et quelques organismes spécialisés dans la certification des fournisseurs de l'industrie pharmaceutique (exemple, Certipharm).

La certification AFAQ atteste de la conformité d'un système de management de la qualité d'une entreprise aux normes internationales de la série ISO 9000 (version 2000). La reconnaissance de ce certificat est internationale.

Certipharm est une association à vocation pharmaceutique. Sa mission est d'établir une « charte qualité » entre les industriels pharmaceutiques et leurs fournisseurs. A la demande des laboratoires adhérents, cette association évalue la conformité des produits destinés à l'industrie pharmaceutique par rapport aux exigences nationales et internationales en vigueur (BPF, ISO, AFNOR, etc.) et à leurs spécifications. Certipharm ne délivre pas de label de certification; l'association aide les entreprises pharmaceutiques à certifier la qualité des produits. Elle participe au développement du partenariat entre clients et fournisseurs.

Pratiquement, la certification d'entreprise consiste en un audit approfondi de l'entreprise suivant des critères de tailles (référentiels). Elle nécessite parfois un travail de préparation très long (jusqu'à deux ou trois ans) qui peut commencer par un pré-audit d'évaluation du niveau de la qualité initiale. Les principales étapes aboutissant à la certification ISO 9000 réalisée par l'AFAQ sont résumées dans l'annexe n° 3.

Les organismes de certification et les auditeurs doivent être indépendants de l'entreprise concernée. La certification n'est jamais acquise définitivement, elle n'a qu'une durée limitée.

C'est une démarche volontaire qui permet au fournisseur :

- de confirmer son niveau de qualité atteint ;
- d'être un moyen de progression d'en ce qui concerne la qualité ;

- d'accéder a des nouveaux marchés;
- de réduire les audits.

Tout fournisseur ayant une certification aux normes de qualité ISO 9000, aura plus de circonstance favorable d'être agréé par une entreprise pharmaceutique.

2.3 Fiche de données de sécurité/stabilité

Les fabricants de MP doivent fournir les FDS pour chaque produit, dont le contenu est le suivant :

1. Identification du produit et de la société (*fabricant*)
2. Composition, information sur les composants ;
3. Identification des dangers
4. Premiers secours
5. Mesures de lutte contre l'incendie
6. Mesures à prendre en cas de dispersion accidentelle
7. Manipulation et stockage
8. Contrôle de l'exposition, protection individuelle
9. Propriétés physiques et chimiques
10. Stabilité - Réactivité
11. Informations toxicologiques
12. Informations écologiques
13. Considérations relatives à l'élimination
14. Informations relatives aux transports
15. Informations réglementaires
 - Etiquetage
 - Symboles de danger
 - Phrases de risques
 - Conseils de prudence
16. Autres informations

Ces fiches permettent, de façon synthétique, à l'entreprise pharmaceutique, d'anticiper les dispositions à prendre en matière de sécurité lors de la manipulation de ces produits.

2.4 Déclarations de conformité spécifiques

D'autres documents peuvent être sollicités aux fournisseurs pour que l'entreprise pharmaceutique puisse s'assurer de la conformité des MP ou des AC à des exigences réglementaires particulières.

Nous n'aborderons que quelques-unes de ces exigences.

- Déclaration de conformité à la réglementation relative aux solvants résiduels :

Dans le chapitre 5.4 « Solvants résiduels » de la pharmacopée européenne (35), « il convient de rechercher dans l'ensemble des substances et produits (principes actifs, excipients et médicaments) les traces de solvant pouvant subsister après la fabrication ». Les solvants résiduels sont classés en fonction de l'évaluation du risque qu'ils présentent pour la santé du patient et pour l'environnement. Ils se divisent en trois classes:

- **Classe 1** - Solvants à éviter, carcinogènes humains connus ou fortement suspects, dangereux pour l'environnement.

- **Classe 2** - Solvants dont l'utilisation est soumise à limitation: carcinogènes animaux non-génotoxiques ou éventuels agents causals d'autres effets toxiques irréversibles tels que la neurotoxicité ou la tératogénicité. Solvants présumés être à l'origine d'autres effets toxiques importants mais réversibles.

- **Classe 3** - Solvants à faible potentiel toxique : Solvants à faible potentiel toxique pour l'homme. Ces solvants présentent des Expositions Journalières Admissibles EJA inférieures ou égales à 50 mg/jour (ce qui correspond à 5 000 ppm ou 0,5 %).

- Solvants pour lesquels les données toxicologiques font défaut: l'utilisation en fabrication doit s'accompagner d'une justification relative des teneurs.

Pour les deux premières classes, des teneurs limites sont indiquées pour chacun des solvants.

Le fabricant doit respecter ces exigences et déterminer les teneurs analytiquement. En contre partie, il doit fournir à l'entreprise pharmaceutique une déclaration de conformité à la réglementation sur les solvants résiduels.

- Déclaration de conformité à la réglementation relative aux métaux lourds pour les articles de conditionnement et les emballages :

Selon la Directive européenne 94/62/CE du 12 décembre 1994 relative à la gestion des emballages, dans l'optique de la valorisation des déchets d'emballage par le recyclage, il a été prévu, entre autres, des mesures visant la réduction des niveaux de concentration en métaux lourds nocifs à l'égard de leur incidence sur l'environnement. Selon l'article 4 de la directive, « la somme des niveaux de concentration en plomb, cadmium, mercure et chrome hexavalent présents dans l'emballage ou dans ses éléments ne devra dépasser :

- 600 ppm en masse s'ils sont fabriqués après le 30 juin 1998
- 250 ppm en masse s'ils sont fabriqués après le 30 juin 1999
- 100 ppm en masse s'ils sont fabriqués après le 30 juin 2001 »

Les niveaux de concentration définis ne s'appliquent pas aux emballages composés entièrement de verre cristal qui respectent la norme homologuée NF B 30-004. Les emballages primaires, secondaires et de transport ou tertiaires sont concernés. D'autre part, dans l'article 10, il est précisé que « le fabricant de l'emballage ou son mandataire ou, à défaut, la personne responsable de la mise sur le marché doit être en mesure de présenter une déclaration de conformité et la documentation technique qui l'accompagne... telle que la composition en métaux lourds ». Par conséquent, les fournisseurs d'articles de conditionnement doivent fournir les déclarations de conformité à cette directive.

3 Evaluation à l'aide d'un questionnaire Qualité

Le questionnaire qualité d'évaluation préliminaire est un document préétabli par l'entreprise pharmaceutique. Il est utilisé pour tout fournisseur et tout produit.

C'est un questionnaire confidentiel envoyé au fournisseur sélectionné. Il existe deux types de questionnaire: un pour les matières premières (principes actifs et excipients), et un pour les articles de conditionnement.

Chacun doit refléter les préoccupations suivantes (18) :

- Chez le fabricant, recueil d'informations sur : la compétence technique, l'organisation propice à la qualité, la transparence et la sincérité.

- Pour le produit approvisionné : lot fabriqué selon un procédé maîtrisé (impuretés...), lot fait sans changement significatif à l'insu du contrat de qualité interne et du client, lot sans contaminant (corps étranger, contamination croisée), lot homogène, lot analysé selon les spécifications avant livraison, documentation de tous les événements et informations observables (techniques, dossiers, graphiques d'enregistrement. . .).

Le questionnaire doit être clair, précis, concis et allant à l'essentiel.

Il permet à l'entreprise pharmaceutique d'avoir une meilleure appréhension en fonction des réponses fournies (points forts et faibles) sur les préoccupations en matière de bonnes pratiques. A l'occasion de la programmation d'un audit, il servira à la préparation de celui-ci.

4 Contrôle d'échantillons

Il est demandé au fournisseur sélectionné de fournir un ou différents lots de production de la matière première ou de l'article de conditionnement (primaire ou imprimé) considéré pour que l'entreprise pharmaceutique puisse procéder aux essais de routine à exécuter sur chaque lot et vérifier la conformité aux spécifications.

Le laboratoire de contrôle de l'entreprise pharmaceutique effectue les contrôles d'identification et de qualité à partir des échantillons prélevés selon les instructions de contrôle et d'échantillonnage définies dans le cahier des charges, conformément au dossier d'AMM.

A l'issue des résultats obtenus, une comparaison est effectuée avec le certificat d'analyse du fabricant. C'est généralement le chef du département du contrôle de la qualité qui accepte ou refuse la matière première ou l'article de conditionnement.

Le nombre de lot demandé pour effectuer les contrôles sur la matière première ou l'article de conditionnement dépend de leur criticité (cf. Tableau n° 1) (18) :

- pour un principe actif ou un excipient clé, trois lots pilotes et/ou industriels sont demandés au fournisseur ;
- pour un excipient autre et un article de conditionnement primaire ou imprimé, un seul lot pilote et/ou industriel est demandé ;
- pour un article de conditionnement autre, si l'entreprise pharmaceutique a défini des contrôles à réaliser, alors un spécimen est demandé au fournisseur et le contrôle

est effectué selon la méthode et les spécifications définies. Si aucun contrôle n'est effectué, il ne sera rien demandé au fournisseur.

Dans le cas d'un principe actif ou d'un excipient clé, un des lots pilotes et/ou industriels sera utilisé pour effectuer la transposition pharmaceutique. Celle-ci consiste à fabriquer les médicaments dans lesquels ces matières premières entrent dans leur composition. Des études de stabilité sur un médicament au minimum seront alors réalisées jusqu'à péremption.

Dans le cas d'un article de conditionnement primaire ou imprimé, le lot pilote et/ou industriel sera quant à lui utilisé pour réaliser des essais industriels qui consistent à vérifier le comportement satisfaisant sur les machines (pas de casse, débit élevé, peu ou pas d'arrêt machine..., étanchéité, fermeture, etc.), mais aussi au cours de l'étude de stabilité du médicament fabriqué. De plus, il faut surtout s'assurer de la propreté physique et microbiologique des articles de conditionnement primaires reçus.

Les transpositions pharmaceutiques et les essais industriels sont réalisés, d'après le processus d'agrément des fournisseurs, à l'issue d'un audit satisfaisant (cf. Tableau n° 5).

5 Audit du Fabricant

5.1 Concepts et définition

Selon la définition donnée dans les normes NF X 50 136-1 (22), « l'audit qualité est un examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies, et si ces dispositions sont mises en œuvre de façon efficace, et aptes à atteindre les objectifs ».

Les BPF (13 - Chapitre 1) vont parler d'auto inspection. Elles demandent « qu'une procédure d'auto inspection et/ou que des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'Assurance de la Qualité ».

L'audit qualité d'un fournisseur ou audit externe est un examen méthodique et

indépendant qui consiste en une évaluation de tout ou une partie de son système d'assurance de la qualité. Il se prépare à l'avance et se déroule suivant un schéma standard.

L'audit s'effectue toujours par rapport à un référentiel (dispositions préétablies), selon lequel est défini le niveau de qualité à atteindre. Ce sont des normes, des procédures, des standards internes de performances telles que: les manuels relatifs à la qualité, les spécifications, les normes BPF ou ISO, les procédures du fournisseur, les contrats de commande, les cahiers des charges, ...

Les audits qualité sont conduits par des personnes n'ayant pas de responsabilité directe dans le secteur à auditer et de préférence en coopération avec le personnel de ce secteur. Dans la pratique, l'audit fournisseur suppose une totale indépendance entre auditeur et audité. Cette indépendance garantit l'objectivité et la neutralité de l'examen.

L'un des buts d'un audit qualité est d'évaluer le besoin d'actions d'amélioration ou de correction. Il ne faut pas confondre l'audit avec des activités de « surveillance » ou de « contrôle » conduites dans le seul but de maîtrise d'un processus ou d'acceptation d'un produit.

Les audits qualité peuvent être conduits pour des besoins internes ou externes.

5.2 Objectifs

D'une manière générale, les objectifs d'un audit qualité sont de vérifier :

- qu'un programme d'assurance de la qualité a été établi,
- qu'il est conforme aux exigences,
- qu'il a été écrit,
- l'application de ce programme en examinant les contestations et en les évaluant,
- l'efficacité de ce programme,
- découvrir les anomalies et les failles,
- la correction des failles constatées.

Dans le cas d'un audit fournisseur effectué par l'entreprise pharmaceutique, l'audit présente un double objectif. Le premier est de déterminer si le niveau de qualité d'un fournisseur correspond aux attentes de l'entreprise pharmaceutique. Le deuxième est de vérifier, d'une manière générale, la cohérence et l'efficacité de son système

propre à lui garantir la qualité de ses approvisionnements.

L'audit permet au fournisseur de participer à l'amélioration de son niveau de qualité en adaptant ses dispositions déjà mises en place aux exigences pharmaceutiques dont les plus critiques concernent l'organisation, les méthodes de fabrication, les contrôles du produit (prélèvements et échantillonnages) et sa libération.

Si le but recherché est de référencer un nouveau fournisseur de MP ou d'AC, le résultat de l'audit sert alors à prendre une décision quant à l'agrément ou non du fournisseur.

L'objectif principal de l'audit est donc de garantir la qualité des produits approvisionnés par l'entreprise pharmaceutique auprès du fournisseur audité, tout en développant des relations de confiance et de partenariat.

5.3 Différents types d'audit

L'audit qualité s'applique essentiellement à :

- un système qualité ou à des éléments de celui-ci « Audit qualité du système »,
- des procédés « Audit qualité des procédés »,
- des produits « Audit qualité du produit »,
- des services « Audit qualité du service ».

Ces différents types d'audit peuvent se confondre. La première visite vise à apprécier d'une manière globale le système qualité du fournisseur. Les audits ultérieurs peuvent s'orienter plus particulièrement en fonction des problèmes à traiter, vers les procédés, les produits ou les services.

Pour évaluer complètement un fournisseur, plusieurs visites successives sont donc nécessaires.

5.3.1 Audit d'évaluation

Cette première rencontre évalue l'aptitude générale du fournisseur à produire la qualité souhaitée. Elle permet d'évaluer les documents relatifs à la qualité du fournisseur : manuels, plans, procédures, normes ...

5.3.2 Audit de suivi

Ces audits n'ont lieu que lorsque certaines garanties de qualité ont été reconnues et que la première évaluation a débouché sur une entente commerciale. Ils confirment l'application des dispositions contractuelles. Ils préviennent toute dérive du système qualité du fournisseur dans le temps afin d'éviter ou de corriger toute non-conformité des produits.

Les audits de suivi sont planifiés périodiquement. En principe chaque fournisseur est audité tous les un a deux ans. En pratique, cela dépend souvent des disponibilités des deux parties.

Ils ne peuvent être que de simples vérifications ou permettre l'investigation d'un problème précis dans le but d'en identifier et d'en corriger les causes.

5.3.3 Audit de qualification

L'audit de qualification se fait par rapport aux normes ISO 9000, ou à des normes internes de l'entreprise pharmaceutique. Il examine l'ensemble des garanties présentées par le fournisseur et aboutit généralement à la qualification de son système qualité. Cet audit devrait représenter l'aboutissement d'un partenariat développé entre client et fournisseur.

5.4 Réalisation de l'audit

La norme ISO 10 011-1 (37) propose les lignes directrices pour l'audit des systèmes qualité. Cette norme est utilisable à des fins de gestion interne et en situation externe contractuelles.

Quel que soit le type d'audit mené, la méthodologie reste toujours la même (27). L'audit se décompose en quatre phases :

- Le déclenchement et la préparation de l' audit,
- Le déroulement ou la visite,
- L'exploitation ou rapport d'audit,
- Les suites de l'audit ou la conclusion.

Nous détaillerons successivement les quatre étapes.

5.4.1 Préparation de l'audit

5.4.1.1 Le déclenchement

Des audits programmés peuvent être prévus suite à la recherche d'un nouveau fournisseur, à un plan d'actions correctives (mis en place après le premier audit) ou dans le cadre d'un plan de surveillance selon un planning préétabli.

Des audits occasionnels peuvent aussi être prévus suite à des changements (changement de fabrication, modification du système qualité...) ou à l'établissement d'un diagnostic pour pallier une baisse de qualité (problèmes graves, problèmes répétitifs...).

5.4.1.2 Programme écrit d'un audit

La préparation d'un audit consiste, d'abord, en la collecte des informations se rapportant au fournisseur :

- manuels et plans qualité s'ils existent,
- les procédures les plus importantes,
- les contrats de commande,
- le questionnaire d'évaluation préliminaire rempli par le fournisseur,
- toutes les données concernant les produits.

L'analyse de ces données renseigne sur l'organisation du fournisseur et permet de mieux cerner ce que l' entreprise pharmaceutique peut en attendre. Elle conduit à l'établissement du plan d'audit.

Le plan relève les points clés à observer et dont il faut débattre pendant la visite.

Il comprend l'objet de l'audit, l'étendue, les exigences applicables, les activités soumises à l'audit, le déroulement prévu.

Il prend généralement la forme d'un questionnaire, « Questionnaire guide d'audit », rempli au fur et à mesure de la visite.

5.4.1.3 Organisation de l'équipe

Les auditeurs auront pour fonction de :

- préparer leur mission,
- communiquer et clarifier les exigences de l'audit,
- suivre les règles fixées pour l'audit,
- rendre compte des conclusions de l'audit dans un rapport,
- vérifier l'efficacité des actions correctives,
- conserver les documents d'audit et garantir leur confidentialité.

La composition de l'équipe doit tenir compte du type d'activité auditée.

Les candidats seront choisis selon leur expérience industrielle et leur formation spécifique. Les caractéristiques personnelles seront prises en compte à savoir les domaines de compétences, la pratique de langues étrangères et les aspects humains.

Un responsable de l'audit sera désigné. Il aura pour mission de sélectionner et de préparer les auditeurs. Il assurera la coordination du déroulement de l'audit ainsi que les communications de l'établissement et de la publication du rapport d'audit. C'est lui qui mènera l'audit proprement dit.

La préparation des auditeurs (assurée par le responsable de l'audit) consistera à :

- la mise à disposition des exigences applicables, rapports précédents, informations disponibles, procédures reçues, ...
- la remise du programme de l'audit,
- la distribution des tâches,
- l'établissement de questionnaires, listes, instructions, ...

- l'étude et l'explication des relations avec l'audité : commandes en cours, relations contractuelles, organiques et fonctionnelles.

Cette équipe réunie prépare le plan d'audit et convient :

- des personnes ou services à consulter,
- des activités critiques à vérifier,
- de l' attitude générale à adopter,
- des modalités pratiques de la visite (date, heure, durée approximative, etc.).

Pour mener l'audit chez un fournisseur de matières premières et d'articles de conditionnement, l' équipe réuni :

- un responsable qualité,
- un responsable du conditionnement (pour les articles de conditionnement), ou un responsable de laboratoire de contrôle (pour les matières premières),
- un responsable des achats.

5.4.1.4 Préparation des questionnaires

Deux types de questionnaires sont utilisés au cours d'un audit:

- Avant l'audit: « Questionnaire qualité d'évaluation préliminaire » (développé dans le paragraphe 3. Ce questionnaire sert pour la préparation du futur audit afin de mieux appréhender en fonction des réponses les points à examiner
- pendant l'audit : « Questionnaire guide d'audit ».

Des groupes de réflexion de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) ont élaboré deux questionnaires types d'audit. L'un concerne les fournisseurs des entreprises pharmaceutiques en général (38), l'autre s'applique plus particulièrement aux fournisseurs d'étuis pliants (39).

Généralement, ces deux types de questionnaire sont identiques. Pratiquement, le questionnaire guide d'audit est complété par l'auditeur des commentaires résultants de l'analyse des réponses formulées par le fabricant sur le questionnaire préliminaire.

5.4.1.5 Notification des intéressés

La préparation s'achève par la notification officielle de l'audit au fournisseur. Celle-ci doit être faite dans un délai suffisant pour pallier à chacun le temps de s'organiser.

Cette notification donne les modalités de l'audit, à savoir les renseignements suivants : type d'audit, nom du commanditaire, motifs du déclenchement, équipe d'audit, programme d'audit (date, heure, audité...). Le document est signé par le responsable de l'audit. Il appelle une confirmation du fournisseur.

P.S. : il peut y avoir audit inopiné si accord préalable entre les deux parties.

5.4.2 **Déroulement**

Cette phase de l'audit consiste en un examen méthodique de la situation. Elle met en évidence d'éventuels écarts par rapport à des objectifs qualités, évalue l'influence des écarts sur la qualité des produits et si possible recherche leur origine. Elle s'effectue en plusieurs étapes.

5.4.2.1 Réunion d'introduction ou d'ouverture

Traditionnellement, la première prise de contacts entre auditeurs et audités sert à présenter chaque personne et chaque société. La réunion se déroule avec les responsables concernés.

Le responsable de l'audit rappelle le programme, si nécessaire, les principes de l'audit peuvent être rappelés de manière à lever toute ambiguïté sur les intentions des auditeurs et susciter la coopération des audités.

Le responsable de l'audit confirme l'objet de l'audit ou le cas échéant, modifie le programme. Il fixe les détails pratiques (organisation de la visite, personnes rencontrées, durées, ...).

5.4.2.2 Exécution de l'audit

L'examen proprement dit permet la collecte de données concrètes, tels que les documents divers (procédures, bulletins de contrôle, autres documents de travail, ...) ou des éléments matériels (échantillons, maquettes, ...). Cet examen est mené

durant la visite des ateliers du fournisseur. Elle permet d'observer l'organisation, d'évaluer les procédés utilisés et de juger à toutes étapes de l'adéquation entre la documentation consultées et le travail qui est effectivement fait.

Tout au long de la visite, le questionnaire de suivi d'audit servira de support aux observations et aux constatations. La mission des auditeurs est d'observer les opérateurs à leur poste de travail et au besoin de se renseigner auprès d'eux.

Pour l'auditeur, cette enquête est un excellent moyen de se familiariser avec les procédés utilisés par le fournisseur, et de vérifier que les procédures en cours sont efficaces et effectivement suivies à tous les niveaux de production (réception, fabrication, contrôle, stockage et expédition).

Indépendamment du questionnaire, le rôle des assistants lors de cette enquête est de prendre note de tous les faits et observations qui pourraient échapper à la vigilance de leur responsable.

5.4.2.3 Délibération de l'équipe d'audit

A partir des faits observés, des documents et informations rassemblées, l'équipe d'audit dresse un bilan sur :

- la conformité de l'action avec les dispositions de référence,
- l'adéquation des moyens mis en œuvres.

C'est à ce moment que les auditeurs peuvent débattre entre eux des problèmes rencontrés.

Enfin, après le traitement de toutes les données, vient la préparation d'un résumé qui sera exposé aux audités lors de la réunion finale.

5.4.2.4 Réunion de conclusion ou de fin d'audit

Lors de cette réunion, chaque équipe d'audit donne ses impressions, apporte au besoin des explications complémentaires pour dissiper tout malentendu.

Le responsable de l'audit présente alors son compte-rendu sous forme synthétique en insistant sur les points forts et les points faibles observés. Eventuellement, il pourra les comparer aux conclusions des précédents audits.

Pour donner plus de poids à ces conclusions, il est important que participe à cette

réunion au moins un membre de la direction générale du fournisseur qui décidera par la suite des mesures à prendre.

La conclusion conduira à la demande d'actions préventives ou correctives dans un délai déterminé (court, moyen ou long terme).

5.4.3 Rapport d'audit ou exploitation

Tout audit donne lieu à un rapport de synthèse. Celui-ci reprend les éléments suivants :

- présentation du cadre de l'audit ;
- date, lieu et objet;
- activités et services audités ;
- documents de référence;
- description du type de produit ;
- observations effectuées (questionnaire rempli) ;
- la conclusion.

Le rapport d'audit est rédigé par un des auditeurs. Il est ensuite vérifié par le responsable de l'audit et validé par le service Assurance Qualité de l'entreprise pharmaceutique.

La conclusion résume les points forts et les points faibles du fournisseur qui ont été relevés au cours de la visite ainsi que dans l'évaluation du questionnaire qualité préliminaire. Elle insiste sur les anomalies observées et renouvelle par écrit la demande d'actions correctives et/ou préventives avec indication approximative de la date d'exécution.

Le rapport, transmis au fournisseur et diffusé aux auditeurs, ne constitue pas la fin de l'audit mais appelle un suivi.

5.4.4 Suites d'audit

L'auditeur constate les faits mais c'est à la hiérarchie du fournisseur de décider des moyens à mettre en œuvre pour répondre à la demande.

Néanmoins, l'auditeur peut émettre un avis sur l'adéquation des mesures prises par

le fournisseur et ses propres conclusions. Il revient au service Assurance Qualité de s'assurer que les mesures appropriées sont effectivement prises dans un délai raisonnable via l'établissement d'un échéancier. Si tel n'est pas le cas, selon la gravité de la situation, le responsable informera son fournisseur des conséquences que peuvent entraîner son refus (diminution du volume des commandes, restriction des commandes à certains types d'articles ou produits, suspension provisoire ou définitive des commandes).

Enfin, l'audit s'achève lorsque le service Assurance Qualité de l'entreprise a été officiellement averti des mesures prises. Elle procède alors au classement de tous les documents et à l'archivage du dossier.

5.5 Environnement de l'audit

5.5.1 Caractéristiques du bon auditeur

Le bon déroulement d'un audit dépend avant tout du niveau des auditeurs. L'équipe d'audit se compose d'un auditeur principal (responsable de l'audit), d'un ou plusieurs assistants en fonction des besoins particuliers. La pratique de l'audit requiert un certain nombre de compétences, aussi bien professionnelles que relationnelles.

Pour garantir la crédibilité de l'examen, le responsable de l'audit doit posséder une large expérience professionnelle, avoir de bonnes connaissances générales dans des domaines très divers (techniques, réglementaires, qualité, sécurité, gestion) ainsi que des connaissances suffisantes dans le domaine audité. Cela lui permettra d'appréhender les différents problèmes pratiques abordés lors de l'audit. Il aura suivi une formation spécifique aux techniques d'audit (dispensée par exemple par l'AFNOR), de management et de communication (40).

Indépendamment de ces qualités professionnelles, la pratique de l'audit nécessite certaines qualités relationnelles. L'auditeur doit savoir s'adapter aux circonstances et aux audités. Il doit susciter l'adhésion et la coopération des audités en établissant un climat de confiance.

L'ensemble de ces qualités résumées sur le schéma n°5, faciliteront les respects des impératifs d'un audit :

- Assurer la confidentialité,
- Ne pas mettre en cause les personnes,
- S'en tenir aux faits,
- Conclure en toute indépendance.

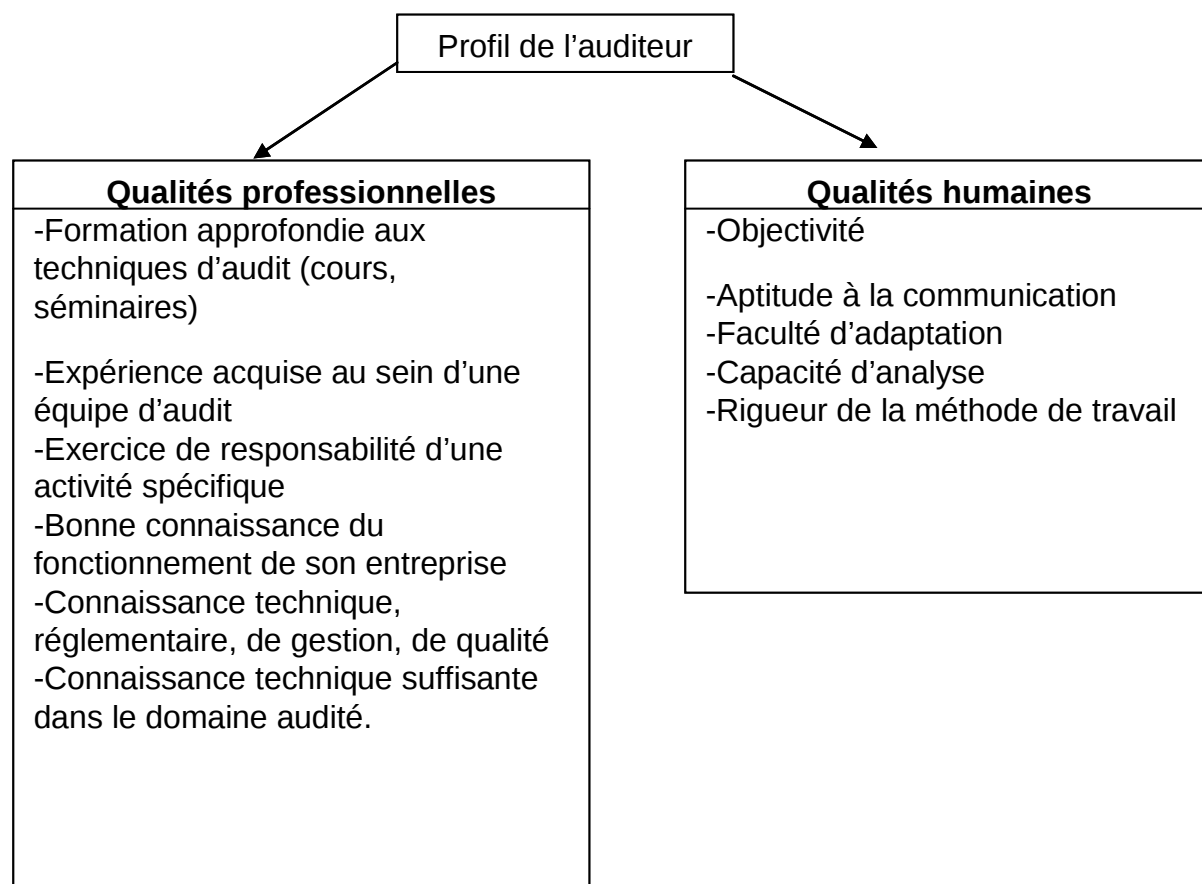


Figure 5 - Qualités requises pour un auditeur

Le responsable de l'audit, s'il reste l'interlocuteur privilégié des audités, doit néanmoins resté réceptif à ces assistants qui l'aideront tout au long du déroulement de la visite. Cette aide peut prendre différentes formes : prises de notes, examen des documents dans le détail, observations complémentaires, suggestions, rappels.

La norme ISO 10-011-2 (41), définit des critères de qualification pour les auditeurs de système qualité. L'annexe A de cette norme présente les critères possibles d'évaluation des qualités et compétences d'un candidat auditeur (cf. Tableau n° 6). Son annexe B traite de la certification nationale des auditeurs.

Qualité et compétences	Méthodes d'évaluation
Enseignement et formation	- Entretiens avec les candidats - Examens - Travaux écrits des candidats
Expérience d'un auditeur ou d'un responsable d'audit	- Période raisonnable déclarée satisfaisante - Réalisation d'au moins 3 audits complets
Qualités professionnelles et aptitudes au management	- Entretien avec les candidats - Discussion avec des employeurs précédents, des collègues, ... - Tests structures pour des caractéristiques appropriées - Simulation de rôles - Observation dans les conditions d'audit réelles
Expériences des compétences	Evaluation des prestations faites par la direction des programmes d'audit

Tableau 6 - Evaluation des qualités et des compétences d'un candidat auditeur

5.5.2 Difficultés rencontrées

5.5.2.1 Problèmes courant rencontrés lors du déroulement de l' audit

La préparation de l'audit est un élément déterminant sur le bon déroulement de celui-ci. L'objectif de l'audit doit être bien défini afin d'éviter tout égarement ou une perte de temps préjudiciable sur les sujets importants à aborder. Cela aurait pour conséquence la programmation d'un audit supplémentaire.

Un manque de formation des auditeurs peut provoquer des désagréments durant la visite qui pourraient être mal perçus par les audités. On risque alors de s'exposer à un manque de coopération de leur part.

Une difficulté souvent rencontrée concerne la gestion du temps lors de la visite. Le planning de l' audit est un élément crucial afin de balayer tous les aspects essentiels à aborder. Il faut aller à l'essentiel et surtout ne pas prolonger de discussion sur des éléments mineurs.

D'autre part, une absence de suivi de l'audit serait préjudiciable pour le processus de qualification du fournisseur audité. L'entreprise pharmaceutique s'expose au risque

de rencontrer les conséquences des problèmes détectés lors de l'audit, selon l'importance des actions correctives et / ou préventives demandées au fournisseur.

5.5.2.2 Problèmes liés aux exigences de l'industrie pharmaceutique

Plusieurs problèmes liés aux exigences de l'industrie pharmaceutique se posent. De nombreux écarts au référentiel des BPF ont été constatés par l'AFSSaPS lors d'inspections BPF effectuées chez des fabricants de matières premières. La conclusion de ces inspections a été reprise dans Les Ateliers Nationaux du Médicament (42). Il en ressort une très grande hétérogénéité des pratiques, allant de l'existence d'une démarche de qualification, avec ou sans partage des contrôles jusqu'à des pratiques ayant nécessité des mesures de police administrative.

En effet, les exigences qualité pharmaceutiques qui sont parfois très lourdes, induisent des incompréhensions et des contraintes économiques aux fournisseurs ayant des domaines de compétences industrielles différents et des produits très diversifiés.

A l'inverse, la diversité des domaines de compétence des fournisseurs est à l'origine des difficultés rencontrées par les auditeurs pour apprécier les compétences des technologies employées par leurs fournisseurs sur la qualité des produits à usage pharmaceutique.

De plus, la non transparence du fournisseur vis-à-vis de l'utilisateur est un obstacle parfois à l'agrément et plus souvent à la qualification (moyens à mettre en œuvre insuffisant). En ce qui concerne la programmation d'audits réguliers, l'entreprise pharmaceutique se heurte à des difficultés, d'une part dans la tenue du planning, et d'autre part dans la disposition de moyens financiers et humains. En effet, il faut prendre en considération que l'industrie pharmaceutique a de nombreux fournisseurs, que la durée moyenne d'un audit est de un ou deux jours et que ces derniers génèrent des coûts importants.

D'un point de vue pratique pour la réalisation d'un audit, il est difficile aux responsables concernés de se libérer en même temps, pendant parfois deux jours

consécutifs.

Pendant la visite, il appartient aux auditeurs d'être vigilant sur les aspects commerciaux présentés par les fournisseurs dont la tentation parfois est de privilégier le confort de la visite au détriment de procès qualité.

Les fournisseurs, quant à eux, doivent subir plusieurs audits d'industries différentes, alors que souvent l'approvisionnement pharmaceutique ne représente qu'une faible part du chiffre d'affaires et que les exigences des BPF sont strictes. Il en résulte un risque de réticence à cette pratique.

Il appartient donc aux auditeurs de convaincre chaque fournisseur de l'intérêt de l'audit et d'insister sur son aspect technique.

6 Formalisation de l'agrément

Quand toute la démarche d'agrément est arrivée à son terme, il est nécessaire de faire un récapitulatif du dossier, de signer le cahier des charges par les deux parties et de formaliser l'agrément par les personnes concernées.

Selon l'article L. 513 8-1 du code de la santé publique, « toute activité de fabrication, d'importation ou de distribution de matières premières à usage pharmaceutique est soumise à une déclaration effectuée par l'établissement dans lequel s'exerce cette activité auprès de l'AFSSAPS. A cette déclaration doit être joint un dossier descriptif de cette activité dont le contenu est fixé par décret en Conseil d'Etat. Toute modification de ces éléments constitutifs de la déclaration ou du dossier doit être communiquée à l'AFSSaPS ».

Avant de formaliser l'agrément pour les fournisseurs de principe actif et d'excipient, l'entreprise pharmaceutique doit au préalable déclarer aux autorités de santé (AFSSaPS) que les normes, la voie de synthèse et les méthodes d'analyse sont les mêmes que celles décrites dans le dossier d'enregistrement, ou qu'elles sont couvertes par un CCP ou un DMF les cas échéants.

De même, pour les fournisseurs d'articles de conditionnement primaires, une notification doit être adressée à l'AFSSaPS.

En retour, l'AFSSaPS envoie sa réponse pour autoriser l'entreprise pharmaceutique

à pouvoir s'approvisionner auprès de ces fournisseurs de principes actifs, d'excipients et d'articles de conditionnement primaires. Par conséquent, les lots de médicament éventuellement fabriqués avec ces produits sont bloqués jusqu'à réception de la réponse.

Pour expliciter le statut attribué à un fournisseur, un formulaire est mis en œuvre par l'entreprise pharmaceutique, « Note d' Agrément », qui est un document de validation interne. Les Ateliers Nationaux du médicament (18) proposent un modèle de formulaire repris dans l'annexe n° 4.

La rédaction de celle-ci nécessite au préalable d'effectuer une synthèse sur les résultats des évaluations effectuées sur :

- le questionnaire qualité préliminaire ;
- le contrôle des échantillons ;
- la transposition pharmaceutique ou l'essai industriel ;
- l'audit qualité.

Le statut de « fournisseur agréé » est alors attribué au fournisseur. Le document est donc daté et signé par le rédacteur, ainsi que par le responsable Assurance Qualité pour approbation du document.

Partie F : Qualification des fournisseurs

1 PRINCIPE

1.1 Définition

Les Ateliers Nationaux du Médicament (18) définissent la qualification d'un fournisseur comme étant un « ensemble documenté de preuves et engagements réunis, entre autres, sur l'organisation, les méthodes de fabrication, les contrôles du produit, donnant au client le niveau de confiance approprié pour tenir compte, dans sa libération des lots, des données reçues du fabricant ».

On retrouve dans les définitions normalisées (12), le terme de « Validation » des fournisseurs, équivalent à la qualification: « Confirmation par examen et apport de preuves tangibles, que les exigences particulières pour un usage spécifique prévu sont satisfaites ».

La démarche de qualification consiste à améliorer la connaissance du produit chez le fabricant pour une utilisation plus sûre dans le médicament par l'entreprise pharmaceutique (« niveau de confiance approprié »).

Les Ateliers Nationaux du Médicament (18) précise que cette confiance doit être telle que grâce à la qualification du fournisseur agréé après une expérience jugée satisfaisante sur la qualité des approvisionnements, l'entreprise pharmaceutique puisse utiliser les données et les documents du fournisseur prouvant la conformité des produits aux spécifications requises pour la libération des lots.

Du coup, l'entreprise pharmaceutique peut alors, par exemple, s'affranchir d'un certain nombre de contrôles à réception pour les produits approvisionnés auprès de ses fournisseurs qualifiés en utilisant leurs certificats de conformité aux spécifications et leurs bulletins d'analyses.

1.2 Objectif de la qualification des fournisseurs

L'objectif premier de la qualification des fournisseurs est « la mise sous Assurance Qualité Produit (AQP) » (42) des matières premières et articles de conditionnement approvisionnés par l'entreprise pharmaceutique, selon des critères qui seront définis plus loin.

En effet, la mise sous AQP permet d'avoir une meilleure connaissance du besoin et une meilleure maîtrise du procédé du fournisseur, dont le résultat attendu est une

fiabilité accrue du produit.

Cette démarche engendre donc une diminution des risques, c'est à dire une réduction du nombre et des coûts des non-conformités, aussi bien pour le fournisseur que pour l'entreprise pharmaceutique.

De plus, il faut rentabiliser les investissements qui ont été nécessaires à la mise en place de la démarche, investissements techniques et économiques. Ces investissements permettent alors un gain de productivité grâce à la réduction du coût et du nombre de non-conformités, mais aussi des contrôles à réception (pour l'entreprise pharmaceutique).

Pour cela, il est nécessaire d'établir une véritable relation de partenariat entre le client (entreprise pharmaceutique) et le fournisseur, par des engagements réciproques et durables allant dans le sens d'une augmentation progressive des performances sur la qualité des produits (ex: diminution de la variabilité des produits).

2 Procédure de qualification des fournisseurs

La qualification des fournisseurs est une démarche propre et volontaire de l'entreprise pharmaceutique. Elle correspond à une élévation du statut de « fournisseur agréé » à celui de « fournisseur qualifié », afin d'atteindre les objectifs qui ont été définis plus haut.

Le processus proposé par Les Ateliers Nationaux du Médicament (18) est résumé dans le schéma n°6. Le fournisseur doit répondre aux exigences décrites dans ce tableau pour pouvoir être qualifié.

La démarche de qualification est mise en œuvre pour tout fournisseur agréé depuis au moins deux ans et répondant aux pré-requis définis. A cela s'ajoutent des exigences spécifiques propres à l'entreprise pharmaceutique auxquelles doivent répondre les fournisseurs.

3 Pré-requis

Pour atteindre le statut de fournisseur qualifié, certaines exigences auxquelles doivent répondre à la fois le fournisseur agréé et l'entreprise pharmaceutique sont

nécessaires avant la mise en place de la démarche de qualification.

3.1 Exigences concernant le fournisseur

Le fournisseur agréé, pour pouvoir être élevé au statut de fournisseur qualifié, doit répondre à la satisfaction des résultats obtenus lors des réévaluations périodiques du fournisseur agréé; réévaluations qui ont permis, entre autres, un suivi de la qualité des approvisionnements.

L'historique qualitatif des livraisons doit être favorable. Dans le meilleur cas, l'historique qualitatif ne fera mention d'aucunes déviations sur toutes les livraisons. Autrement, si l'historique révèle des déviations sur le produit, l'analyse de ces écarts portant sur :

- le nombre de déviations constatées,
- le caractère redondant ou non,
- la criticité (déviations mineures, majeures ou critiques),
- et les actions correctives et/ou préventives mises en œuvre, permettent de juger de la possibilité du fournisseur à pouvoir être qualifié.

- des compétences techniques du fournisseur, de la maîtrise ou non des procédés de fabrication, mais aussi des évolutions ou des modifications pouvant être engendrées au cours du temps.

La satisfaction des audits repose sur la performance du système qualité mis en place chez le fournisseur. Les audits vont renseigner sur l'organisation du fournisseur concernant:

- l'adaptation de l'unité de fabrication aux exigences de qualité du produit,
- le respect et la maîtrise des procédés de fabrication, d'échantillonnage, de contrôle et de stockage,
- la compétence du personnel,
- la gestion des enregistrements et de la documentation,
- et la gestion des modifications, chez le fabricant, le cas échéant.

L'analyse des anomalies constatées et des actions correctives et/ou préventives demandées et mises en œuvre, permet de juger de la maîtrise des procédés de fabrication et de contrôle, et de l'engagement du fournisseur à améliorer la qualité de ses produits.

3.2 Exigences concernant l'entreprise pharmaceutique

Il appartient aussi à l'entreprise pharmaceutique de respecter ses engagements (engagements réciproques) conformément au cahier des charges. Celle-ci doit tout mettre en œuvre pour assurer le suivi des évaluations afin d'aboutir aux objectifs qu'elle s'est fiée, c'est à dire à la qualification du fournisseur.

L'entreprise doit disposer des moyens humains et financiers pour effectuer ces évaluations au cours du temps avec le respect des programmes fixés, tout en tenant compte des exigences réglementaires.

C'est le service Assurance Qualité qui est garante de la pertinence de ses évaluations. Elle doit disposer d'un personnel qualifié ayant les connaissances requises de management de la qualité, des référentiels utilisables et de la réglementation en vigueur, mais aussi de la pratique d'audits de fournisseurs.

La maîtrise du procédé de fabrication du produit par le fabricant est l'élément indispensable auquel l'entreprise pharmaceutique doit se garantir afin de pouvoir mettre en place la démarche de qualification.

4 Exigences pour la qualification

Une coopération active entre le fournisseur et l'entreprise pharmaceutique doit être établie afin d'arriver à un niveau de confiance approprié pour répondre aux engagements définis dans le cahier des charges.

La mise en œuvre des éventuelles actions correctives et/ou préventives par le fournisseur, notamment, va permettre à l'entreprise pharmaceutique de juger de la volonté du fournisseur à améliorer la qualité de ses produits

Le fournisseur doit accepter de faire évoluer son système de management de la qualité en fonction des exigences réglementaires ou particulières. Il est de la responsabilité de l'entreprise pharmaceutique de prendre en compte les exigences réglementaires ainsi que leurs évolutions et/ou modifications.

La mise en place d'un système de suivi des modifications chez le fabricant, avec l'accord au préalable de l'entreprise pharmaceutique, permet à celle-ci de se prémunir de toutes non conformités d'un point de vue technico-réglementaire pouvant être engendrées par des modifications.

Dans ce cas, le fabricant propose la modification à l'entreprise pharmaceutique qui évalue les impacts possibles avec l'aide du service des Affaires Réglementaires, si nécessaire.

Un aperçu de changement relatif aux excipients, aux articles de conditionnement ou chez le fournisseur ayant un impact technico-réglementaire, c'est à dire par la mise en œuvre de dossier de variation de type 1 à déposer auprès des autorités de santé, est résumé dans l'annexe n° 5 (42).

5 Formalisation de la qualification des fournisseurs

Tout fournisseur agréé répondant aux pré-requis et satisfaisant aux exigences spécifiques peut accéder au statut de fournisseur « Qualifié » par l'entreprise pharmaceutique.

Celle-ci effectue un récapitulatif du dossier en établissant la synthèse des résultats des évaluations et des exigences spécifiques qui doivent être satisfaisantes.

Le formulaire mis en œuvre, « Note de Qualification », est alors rédigé à partir des données de cette synthèse.

Les Ateliers Nationaux du Médicament (18) proposent un modèle de formulaire

présenté dans l'annexe n°6. Ce modèle contient, en plus, une rubrique consacrée au partage des contrôles qui détaille la liste des contrôles réalisés par le fournisseur. Ce document devra être approuvé par le responsable du service Assurance Qualité et par le Pharmacien Responsable de l'entreprise pharmaceutique.

Toutefois, il est nécessaire que le fournisseur accède d'abord au statut de Fournisseur Qualifié avant que l'entreprise pharmaceutique puisse procéder au partage des contrôles par chacune des deux parties, de façon à ce que tous les contrôles de routine prévus dans la monographie du dossier d'AMM soient effectués.

6 Le partage de contrôles

6.1 Principe et aspects réglementaires

Selon l'article 5115-7 du Code de la santé publique, « les fabricants de médicaments doivent pouvoir justifier à tout moment que tous les produits qu'ils utilisent, préparent et délivrent sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles nécessaires ».

L'article n'impose pas que le contrôle des matières premières et des articles de conditionnement primaires et imprimés soit exercé dans un cadre strictement pharmaceutique, c'est à dire que l'article ne fait pas mention d'une obligation de réaliser les contrôles par l'entreprise pharmaceutique même.

Il est à noter qu'un décret relatif aux matières premières à usage pharmaceutique est en préparation. Dans ce décret sont prévus entre autres :

- Le contenu de la déclaration d'activité des établissements de fabrication, d'importation ou de distribution de matières premières à usage pharmaceutique (Article L. 513 8-1 du code de la santé publique) ;
- La constitution et la tenue à jour d'un dossier descriptif de cette activité (contenu en préparation) ;
- Deux arrêtés relatifs aux bonnes pratiques et deux guides de bonnes pratiques dédiés respectivement à la fabrication des matières premières à usage pharmaceutique et à leur distribution (textes en préparation) ;

- La modification de l' article R 5115-4 du code de la santé publique relatif à la sous-traitance des contrôles.

L'article R. 5115-4 intégrera un troisième alinéa dont le texte encadrera la sous-traitance auprès du fabricant de matières premières de tout ou une partie des contrôles de cette matière (43).

Toujours dans le STP Pharma Pratiques (43), le futur texte du troisième alinéa de l'article R. 5115 -4 est présenté. Il apparaît que le fabricant de médicament pourra sous-traiter au fabricant de matière première tout ou une partie des contrôles prévus, à l'exception de l'identification, dans le cadre d'un contrat si le sous-traitant est régulièrement inspecté par les autorités compétentes sur la base d'un référentiel opposable de bonnes pratiques de fabrication.

La démarche de qualification des fournisseurs répond aux futures exigences relatives à la sous-traitance des contrôles des matières premières aux fabricants.

6.2 Mise en place et suivi du partage des contrôles

Le partage des contrôles pour une matière première ou un article de conditionnement primaire ou imprimé, est mis en place que si l'entreprise pharmaceutique a validé l'utilisation du bulletin d'analyse du fournisseur qualifié.

La liste des contrôles à réaliser par le fournisseur est déterminée, en concertation avec le fournisseur, par l'entreprise pharmaceutique. Cette liste est reportée sur le formulaire de qualification du fournisseur.

L'entreprise pharmaceutique déléguera en priorité les contrôles les plus onéreux et ceux qui nécessitent beaucoup de temps. Toutefois, elle a la possibilité de déléguer tous les contrôles. Cependant, elle devra effectuer au moins un test d'identification sur chaque lot réceptionné, conformément aux BPF.

A titre d'exemple, le suivi du partage des contrôles par un Laboratoire Pharmaceutique s'effectue par une analyse complète de la matière première ou de l'article de conditionnement primaire ou imprimé chaque année ou tous les deux ans le processus de réévaluation des fournisseurs qualifiés défini.

De plus, dans le cas où un écart serait constaté lors des contrôles à réception ou de l'utilisation en production mettant en cause la matière première ou de l'article de

L'historique qualitatif tient compte aussi des données du service Achats, à savoir : le respect des délais de livraison, des conditions de livraison et des quantités commandées conformément au cahier des charges.

CONCLUSION

Lors de ce travail, nous avons détaillé les différents moyens déployés pour garantir la qualité des approvisionnements en matières premières et en articles de conditionnement pour l'industrie pharmaceutique.

Sous la pression de leurs clients et dans le but de respecter les textes réglementaires relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des matières premières à usage pharmaceutique et aux partages des contrôles, les fournisseurs de l'industrie pharmaceutique mettent progressivement en place des systèmes de management de la qualité.

La mise en œuvre de la politique d'agrément et de qualification des fournisseurs par les entreprises pharmaceutiques offre suffisamment de garantie afin de respecter les engagements et les exigences formalisées dans le document contractuel qu'est le cahier des charges.

L'entreprise pharmaceutique, après avoir préalablement définie ses besoins et les avoir traduits en spécifications « produits » et « logistiques », effectue la sélection de fournisseurs potentiels. Celle-ci passe par une évaluation de la qualité des produits réceptionnés (contrôles à réception et essais) et du système qualité mis en place chez les fournisseurs (questionnaire qualité d'évaluation, documentation du fournisseur et réalisation d'audit sur le site de production).

Si les résultats de ces évaluations sont jugés satisfaisants, l'entreprise procède alors à l'agrément d'un fournisseur par la signature du cahier des charges.

Selon les modalités définies par l'entreprise pharmaceutique, la qualification des fournisseurs correspond à la mise sous Assurance Qualité Produit des matières premières ou des articles de conditionnement approvisionnés. L'entreprise procède à des évaluations régulières de la qualité des approvisionnements : par la pratique d'audits réguliers et des contrôles rigoureusement définis par le client dans le cahier des charges. Après un laps temps défini par le client, celui-ci décide alors de qualifier ou non ses fournisseurs agréés. Il ne sera procédé au partage des contrôles que si l'entreprise pharmaceutique estime que le fournisseur qualifié répond toujours de façon satisfaisante aux exigences.

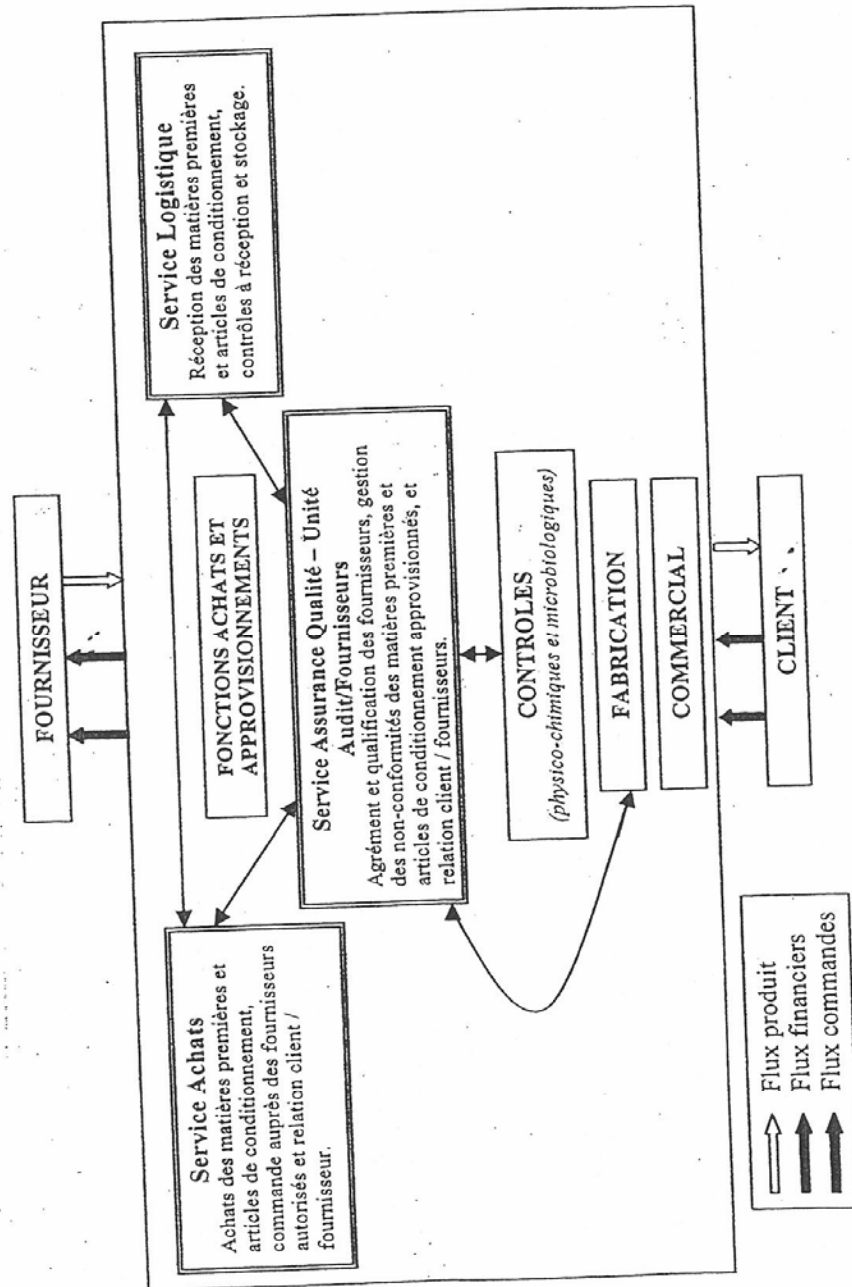
A long terme, les processus d'agrément et de qualification des fournisseurs vont contribuer à réduire les coûts liés à la mauvaise qualité des approvisionnements, et aux contrôles effectués en double.

Toutefois, il est important de souligner que l'efficacité de ces mesures repose en grande partie sur l'établissement d'une relation de partenariat très développé entre le client et ses fournisseurs. Les guides, en préparation, de BPF des substances actives et des excipients à usage pharmaceutique ainsi le projet de certification des fabricants de matières premières vont contribuer à faciliter les échanges et la compréhension des exigences qualités de l'industrie pharmaceutique.

ANNEXES

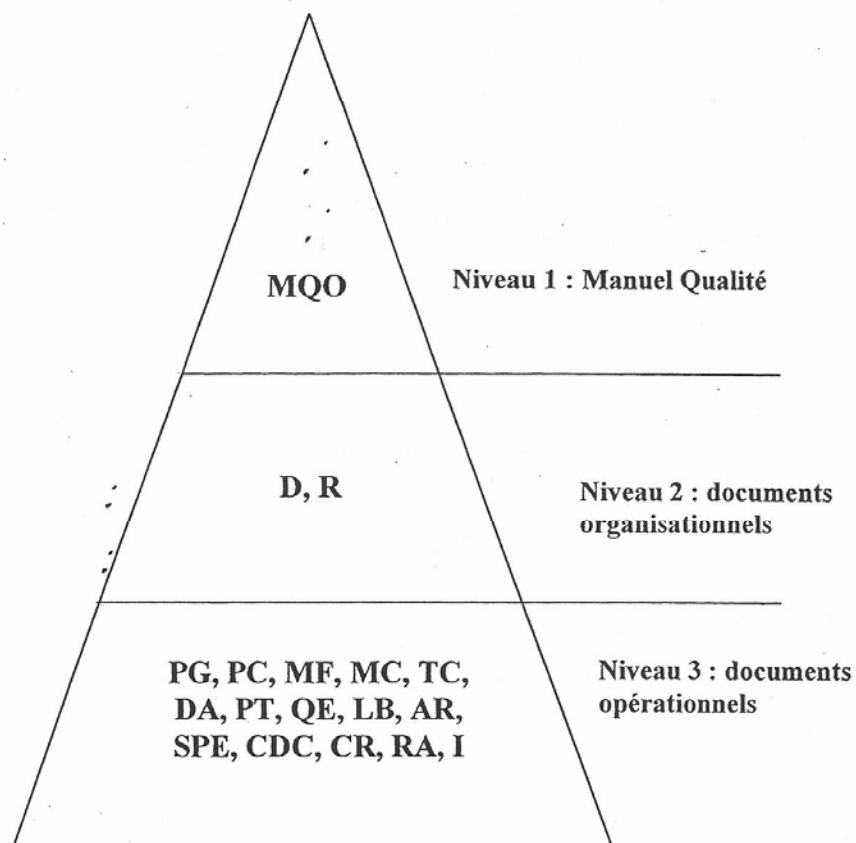
ANNEXE N°1

Processus organisationnel des fonctions d'achats et d'approvisionnement au sein d'un Laboratoire Pharmaceutique



ANNEXE N°2

**Exemple de système documentaire mis en place par un
Laboratoire pharmaceutique**



Abréviations :

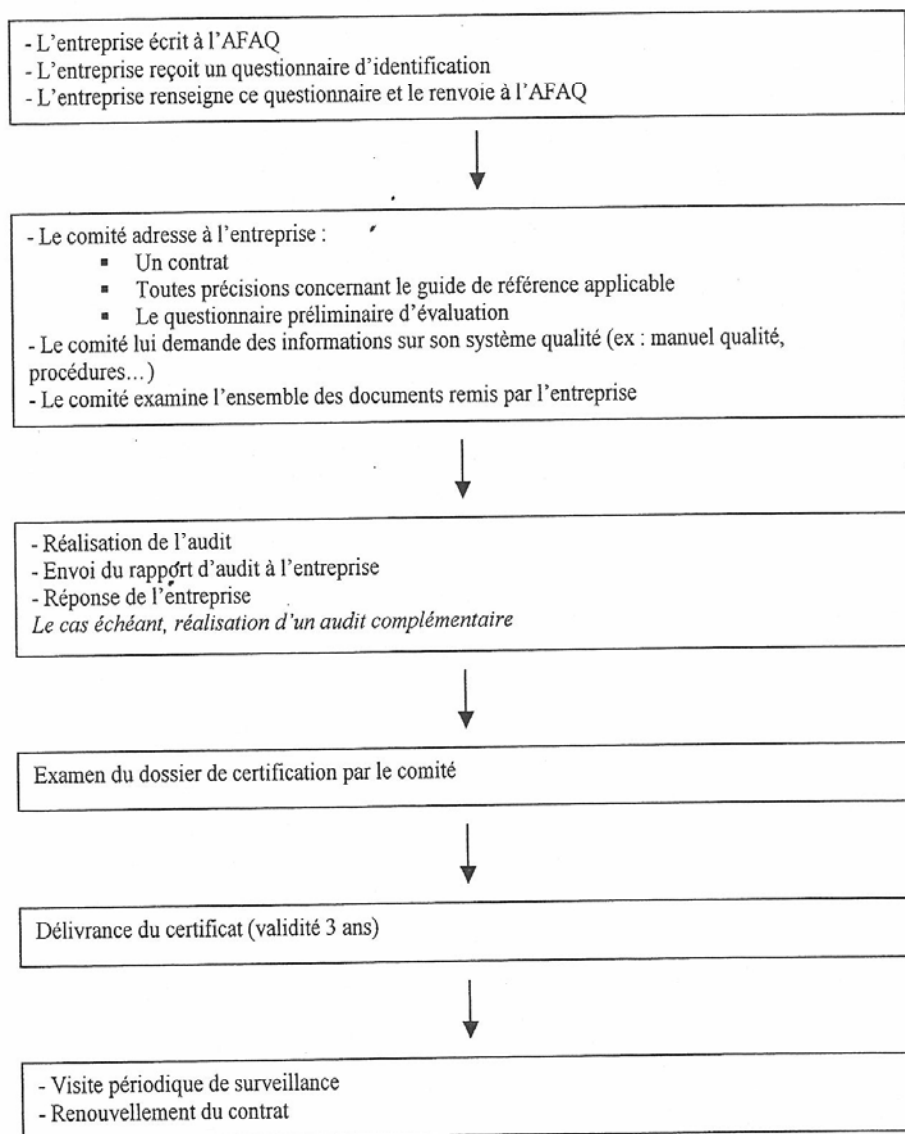
MQO : Manuel Qualité Opérationnel
 R : Règlement
 PC : Procédure Particulière
 MC : Modèle de Conditionnement
 DA : Dossier d'Appareil
 QE : Questionnaire
 AR : Analyse de risque
 CDC : Cahier des Charges
 RA : Rapport

D : Directives
 PG : Procédure Générale
 MF : Méthode de Fabrication
 TC : Technique de Contrôle
 PT : Protocole
 LB : Logbook ou cahier de route
 SPE : Spécification
 CR : Compte Rendu
 I : Information

ANNEXE N° 3

**Déroulement de la procédure de certification ISO 9000 par
l'AFAQ**

Déroulement de la procédure de certification ISO 9000 par l'AFAQ



D'après le Secrétariat Général AFAQ – « Déroulement de la procédure de certification »
AFAQ, (1991)

ANNEXE N°4

Modèle de formulaire d'Agrément

Modèle de formulaire d'agrément

AGREMENT				
Référence.....				
(Selon la procédure).....				
du fabricant :				
pour le produit :			référence :	
utilisé dans :				
Technique de contrôle :			référence :	
Cahier des charges n°			Date :	
DMF n°			date :	
CCP n°			date :	
Lettre d'engagement (date.....) de M.....				
Conformité des échantillons / n° de contrôle.....				
Questionnaire Qualité (référence.....date.....)				
Audit Qualité (rapport du.....de M.....)				
Inscription sur la liste n°.....des fournisseurs agréés, le.....				
Service	Nom	Titre	Date	Signature
Achats				
Développement				
Contrôle Qualité				
Assurance Qualité				

**D'après les Ateliers Nationaux du Médicament – « La Qualité »
Tours – février 1998**

ANNEXE N° 5

Changements ayant un impact technico-réglementaire

Changements avant un impact technico-réglementaire

Type de changement		Variation de Type I N°	
Chez le fournisseur	Principe actif	Taille de lot	13
		Procédé de fabrication	12
		Spécifications	14
	Excipient	Mode d'obtention (si décrits au dossier)	18
		Spécifications	19
		Par un produit comparable (excipient, colorant ou arôme)	4, 5 ou 6
Article de conditionnement	Qualitatif de la composition du matériau de conditionnement primaire	8	
Relatif aux excipients	Principe actif	Méthode de contrôle	24
		Spécifications	14
	Excipient	Méthodes de contrôle relatives aux excipients ne figurant pas dans la pharmacopée	27
		Spécifications	19
Relatif aux articles de conditionnement	Forme du conditionnement primaire		31
	Taille du conditionnement primaire		30
	Changement ou introduction de dispositif d'administration pour les formes liquides		10 a

ANNEXE N°6

Modèle de Formulaire de Qualification

Modèle de formulaire de Qualification

Référence.....					
QUALIFICATION					
(Selon la procédure.....)					
Du fabricant (nom + site) :					
pour le produit :référence.....					
utilisé dans les médicaments :					
Étapes de la démarche					Noms, fonctions, date et signature
Contrôles (méthodes, normes) du fabricant (document) identiques (ou équivalentes) à ceux de l'AMM de l'utilisateur (document) sur les déterminations suivantes :					
Pour ces déterminations, les résultats du fabricant et de l'utilisateur sont comparables et corrélés, sur Lots (cf. étude statistique n°).					
Réponses appropriées au questionnaire (.....) de pré-audit.					
L'audit (rapport) n'a pas révélé d'anomalie majeure.					
Le nouveau cahier des charges (.....) en vue de cette « qualification » a été signé le					
Conformément aux données ci-dessus, nous proposons, à partir dede réaliser sur chaque récipient, les analyses suivantes :					
▪ sur chaque lot.....					
▪ sur un lot sur.....					
Décision finale (nom, titre, date et signature) :					
Achat	CQ	AQ	Pharmacien Responsable	Fabricant	Exploitant d'AMM (Pharmacien Responsable)

D'après les Ateliers Nationaux du Médicament – « La Qualité »
Tours – février 1998

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

- (1) BUZZELL R.D et GALLE B. T., The PIMS principles, Free Press, 1987., p.56., p.107, p.9.
- (2) FEINGENBAUM A.V., Total quality control, McGraw-Hill, 1983, p.1115
- (3) JOUSLIN DE NORAY B., Le mouvement international de la qualité, in Traité de qualité totale, op. cit., p.5.
- (4) WEILL M. – Le management de la qualité – Editions de la découverte, Paris, 2001
- (5) AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION, Recueil de normes AFNOR, Gérer et assurer la qualité, 4^e éd., Tome 2 : Management et assurance qualité, Paris, AFNOR, 1992, 376p.
- (6) JURAN J.M., Gestion de la Qualité, AFNOR gestion, 1993.
- (7) CRUCHANT L., La Qualité, Coll. Que sais-je, 1993.
- (8) LANET J., La Qualité Pharmaceutique, Coll. Le médicament : Ethique et réalité industrielle, Ed. de Santé, 1993.
- (9) MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE, DIRECTION GENERALE DE LA SANTE, AGENCE DU MEDICAMENT, Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), 5^e édition, Direction des Journaux Officiels, Paris, 2007.
- (10) TORODOV Bradimir, ISO 9000 une force de management, 3^eme édition, AFNOR, Gaëtan MORIN éditeur, 1997, p33-35
- (11) ISO 9000, chapitre 0.2, 2000.

(12) AFNOR

NF X 50 – 120 (Correspondante ISO 9000)

Système de management de la qualité – Concepts et vocabulaires

Edition AFNOR, (2000)

(13) AFSSAPS

Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication – N° 98 / 5 bis

Edition AFSSAPS, (2007)

(14) LAMPRECHT J.

ISO 9001 : commentaires et conseils pratiques – Une approche statistique

Edition AFNOR, (1990)

(15) AFNOR

NF X 50 – 128

Lignes directrices pour les achats et les approvisionnements

Edition AFNOR, (1990)

(16) SICARD N.

Thèse de Docteur en Pharmacie n°28 – 28

Assurance qualité en approvisionnements d'articles de conditionnement pharmaceutique

Université Paris V René Descartes, (1993)

(17) BERNARD C., FILHOFFER D.

Représentativité de l'échantillonnage

STP Pharma Pratiques 11 (4), p. 189-205, (2001)

(18) AFSSAPS, GREPIC, SNIP

Les ateliers Nationaux du Médicament – La Qualité

Edition John Libbey EUROTEXT, (Tours – février 1998)

(19) AFSSAPS

Projet relatif aux Bonnes Pratiques de Distribution des matières Premières à usage pharmaceutique

SNIP – Circulaire N° 01-0538, (09 juillet 2001)

(20) AFSSAPS

Projet relatif aux Bonnes Pratiques de Fabrication des matières Premières à usage pharmaceutique

SNIP – Circulaire N° 01-0538, (09 juillet 2001)

(21) Pharmacopée Européenne

Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients

Addendum 2007, (Chapitre 3.1.)

(22) PELLERIN F., BAYLOCQ D.

Les choix d'un conditionnement en matières plastique : aspects réglementaire et analytique

STP Pharma Pratiques 1 (9), p. 869-874, (1985)

(23) UETTWILLER / GRELON / GOUT / CANAT & ASSOCIES (Cabinet d'avocats)

Les responsabilités pharmaceutiques – Décret 95-862 du 25 juillet 1995 et Décret 97-79 du 11 février 1998

(24) AFNOR

NF X 50 – 151 (Correspondance ISO 9000)

Système de management de la qualité – Concepts et vocabulaires

Edition AFNOR, (2000)

(25) AFNOR

NF X 50 – 151

Expression fonctionnelle du besoin et cahier des charges fonctionnel

Edition AFNOR, (1991)

(26) AFNOR

NF X 50 – 100

De l'expression du besoin à la compétitivité

Edition AFNOR, (1987)

(27) PIROGORD M.

Réussir la qualité totale

Les Editions d'Organisation, (1987)

(28) AFNOR

NF X 50 – 151

Guide pour l'élaboration d'un Cahier des charges fonctionnel

Edition AFNOR, (1984)

(29) AFNOR

NF X 50 – 128

Lignes directrices pour les achats et les approvisionnements

Edition AFNOR, (1990)

(30) EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS
(EMA), CPMP/QWP/297/97,

Note for guidance on summary of requirements for active substances in part II of the dossier, London, 28 January 1998.

(31) DU MERLET T. – Guide pour la pratique du contrôle qualitatif par attributs –
Harmonisation des niveaux de qualité acceptables et classification des défauts par
produit – Rapport d'une commission SFSTP. – STP Pharma Prat., 6 (3), p 250-255,
1996

(32) LASNIER J.M. – Processus d'agrément et de mesure des performances
fournisseurs.

Rapport d'une commission SFSTP. – STP Pharma Prat., 6 (3), p 250-255, 1996

- (33) LASNIER J.M. – Guide des bonnes pratiques d'achats dans l'industrie pharmaceutique et parapharmaceutique.
Rapport d'une commission SFSTP. STP Pharma Prat., 3 (3), p167-176, 1993
- (34) PERROTIN Roger, LOUBERE Jean-Michel,
Nouvelles stratégies d'achats – Sous-traitance, Coopération, Partenariat, Editions d'Organisation, 3^{ème} édition, 1999, p117-120.
- (35) Pharmacopée Européenne
Solvants Résiduels
Addendum 2007, (Chapitre 5.4)
- (36) AFNOR
NF X 50-136-1
Edition AFNOR, (1991)
- (37) AFNOR
NF ISO – 10 011-1
Lignes directrices pour l'audit des systèmes qualité. Partie 1 : Audit
Edition AFNOR, (1991)
- (38) THELU A.M.
Démarche partenariat fournisseur
STP Pharma Pratiques 1 (3), p. 224-228, (1991)
- (39) THELU A.M.
Audit d'un fournisseur d'étuis pliants imprimés – Questionnaires
STP Pharma Pratiques 4 (7), p. 224-228, (1988)
- (40) CHOVE J.
Partie 1: Avenir de l'audit des systèmes qualité
Qualitique n°37, p. 36-38, (1992)

(41) AFNOR

NF ISO – 10 011-2

Lignes directrices pour l'audit des systèmes qualité. Partie 2 : Critères de qualification pour les auditeurs de système qualité

Edition AFNOR, (1991)

(42) AFSSAPS, GREPIC, SNIP

Les Ateliers Nationaux du Médicament – La Qualité

Edition John Libbey EUROTEXT, (Tours – mars 1999)

(43) VIORNEY L.

Matières premières à usage pharmaceutiques : Information sur la mise en place du dispositif réglementaire

STP Pharma Pratiques 12 (3), p. 120-122, (2002)

DEMANDE D'IMPRIMATUR 13131

Date de soutenance : 12 janvier 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par Nacira BERKCHI <u>Sujet :</u> Processus d'agrément et de qualification d'un fournisseur de matière première et d'article de conditionnement dans une industrie pharmaceutique. <u>Jury :</u> Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur Juges : Mme Laurence MIGNOT, Pharmacien Industriel, MÉRIAL Toulouse Mme Colette ZINUTTI, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy	Vu, Nancy, le 16 Décembre 2008 Le Président du Jury Le Directeur de Thèse  M. Philippe MAINCENT, Professeur
Vu et approuvé, Nancy, le 11 Dec. 2008 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,  Chantal FINANCE 	Vu, Nancy, le 16/12/08 Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,  Jean-Pierre FINANCE  N° d'enregistrement :

N° d'identification :

TITRE

PROCESSUS D'AGREMENT ET DE QUALIFICATION D'UN FOURNISSEUR DE
MATIERE PREMIERE ET D'ARTICLE DE CONDITIONNEMENT DANS UNE
INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Thèse soutenue le 12 Janvier 2009

**Par
Melle Nacira BERKCHI**

RESUME :

L'Industrie Pharmaceutique fait partie d'un secteur d'activité très réglementé. Face à des exigences nombreuses et contraignantes, elle doit s'organiser pour mettre en place un système Qualité solide lui permettant de se conformer aux différents référentiels tout en restant compétitives dans un environnement concurrentiel de plus en plus difficile.

Au cours de ce travail, je me suis intéressée aux fournisseurs, acteurs majeurs dans la fabrication des médicaments, ainsi qu'aux Matières Premières et Articles de Conditionnement, dans la mesure où se sont les produits qui constituent le médicament et doivent donc avoir une qualité irréprochable autant que le médicament lui-même.

Afin de répondre aux exigences en matière de qualité pharmaceutique, un programme d'agrément dans un premier temps, puis de qualification des fournisseurs doit être mis en place. Ces programmes consistent à effectuer des évaluations des sites de fabrication (audits réguliers) et des produits approvisionnés (contrôles selon les modalités définies dans le cahier des charges), tout en établissant une relation de partenariat très développée avec les fournisseurs.

Dans le cas d'évaluations satisfaisantes, l'entreprise pharmaceutique peut alors sous-traiter au fabricant tout ou partie des contrôles.

MOTS CLES :

Fournisseurs, Qualification, Achat, Agrément, Matières Premières, Articles de conditionnement, Qualité

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Philippe MAINCENT,	Pharmacie Galénique	Expérimentale ☐ Bibliographique ☐ Thème ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

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