



HAL
open science

L'audit : un outil du système de management qualité de l'industrie pharmaceutique

Marion Bernatets

► To cite this version:

Marion Bernatets. L'audit : un outil du système de management qualité de l'industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2018. <dumas-01960349>

HAL Id: dumas-01960349

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01960349v1>

Submitted on 19 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 17 DECEMBRE 2018

PAR

Madame BERNATETS Marion

Née le 30 juin 1992 à Aix-en-Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

L'AUDIT : UN OUTIL DU SYSTEME DE MANAGEMENT QUALITE DE
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

JURY :

Président : Docteur LAGET Michèle, Laboratoire de Microbiologie,
Faculté de Pharmacie, Marseille

Membres : Docteur DAVIN-REGLI Anne-Véronique, Laboratoire de
Microbiologie, Faculté de Pharmacie, Marseille
Docteur BEDOUET Mélanie, Pharmacien adjoint,
Eurofins Pharma Quality Control

REMERCIEMENTS

Cette thèse représente l'aboutissement de toutes mes années d'étude et marque le commencement de ma vie professionnelle.

Je souhaite tout d'abord remercier mon jury,

Madame Anne-Véronique DAVIN-REGLI, Docteur en Pharmacie et enseignante à la faculté de pharmacie d'Aix-Marseille qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse et m'a rassurée quant à l'élaboration de cette thèse.

Madame Michèle LAGET, Docteur en Pharmacie et enseignante à la faculté de pharmacie d'Aix-Marseille qui m'a fait l'honneur de présider mon jury.

Madame Mélanie BEDOUET, Docteur en Pharmacie et pharmacien adjoint chez Eurofins Pharma Quality Control, qui a accepté d'être membre de mon jury et m'a soutenu tout au long de l'élaboration de ce travail.

Je souhaite profiter du cadre de ce travail pour remercier mes parents, mon petit frère, mes grands-parents et le reste de ma famille pour leur soutien dans tout ce que j'entreprends. Ils sont présents à chaque instant et je leurs en suis très reconnaissante.

Je tiens également à remercier mes colocataires Annabelle, Adeline et Florent, qui m'ont motivée et encouragée sur cette dernière ligne droite. Annabelle, nous méritons nos vacances.

Je remercie également mes collègues d'Eurofins, de m'avoir fait confiance dès le début et particulièrement Nathalie et Mélanie qui me supportent chaque jour.

Pour finir, je souhaite également avoir une pensée pour les camarades de classe que j'ai pu côtoyer ces dernières années, Charlotte, Leroy, Margot, Mathilde, Lucie et d'autres, nous nous approchons de la fin de notre vie étudiante.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
SOMMAIRE	3
ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
INTRODUCTION.....	9
I. LA PLACE DE L'AUDIT DANS LE SYSTEME QUALITE : LES REFERENTIELS APPLICABLES.....	11
1. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	14
2. Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG)	16
3. Norme ISO 19011 : 2011	16
II. DETERMINATION DU TYPE D'AUDIT ET SES OBJECTIFS.....	18
1. Les différents types d'audit	18
A. Audit interne.....	18
B. Audit externe	19
B.1 Définition de l'audit externe	19
B.2 L'audit de tierce partie.....	19
B.3 L'audit de seconde partie.....	19
B.4 Activités externalisées (définitions, responsabilités, contrat).....	20
C. Les objectifs d'un audit	22
C.1 Audit interne	22
C.2 Audit externe	22
D. Domaines d'application.....	22
D.1 Audit système/organisationnel	23
D.2 Audit de processus/procédé	26
D.3 Audit produit	27
D.4 Audit documentaire	27
2. Déterminer le type d'audit à effectuer et ses objectifs	28
A. Audit de sélection	28
B. Audit d'agrément	29
C. Audit de suivi.....	29
D. La notation des sous-traitants	29
III. ORGANISATION ET PREPARATION DE L'AUDIT.....	30

1.	L'organisation à mettre en place	30
A.	Déroulement d'un audit.....	30
A.1.	Programme d'audit	31
B.	Les acteurs de l'audit	32
B.1.	Les auditeurs	32
B.2.	Les audités	33
2.	Les techniques d'audit.....	34
A.	La communication	34
B.	Le questionnement.....	35
C.	L'explication.....	36
D.	L'écoute.....	36
E.	La reformulation	37
3.	Aspects relationnels : analyse comportementale auditeur/audité	38
A.	Principes de l'audit	39
B.	Le profil type auditeur	40
C.	Connaissances, compétences et évaluations des auditeurs	41
4.	La préparation de l'audit, la collecte de l'information	42
IV.	LANCEMENT ET CONDUITE DE L'AUDIT	43
1.	Réunion d'ouverture.....	43
2.	Recueil des informations : entretiens et observations	43
A.	Revue des généralités	44
B.	Visite des locaux.....	44
C.	Revue du système Qualité.....	45
C.1.	Système qualité documentaire	45
C.2.	Formation du personnel	46
D.	Communication pendant l'audit	46
E.	Conduite des entretiens	47
3.	Exploitation et synthèse.....	47
A.	Constatations d'audit.....	47
B.	Synthèse entre auditeurs	48
4.	Réunion de clôture.....	48
V.	RESTITUTION APRES L'AUDIT	50
1.	Rédaction du rapport d'audit.....	50
2.	Réponse au rapport d'audit.....	51
3.	Suivi et clôture de l'audit	52
VI.	EXPERIENCE PERSONNELLE.....	53
1.	Présentation d'Eurofins	53

A. Le groupe Eurofins	53
B. Eurofins Pharma Quality Control (EPQC)	55
2. En tant qu'audité	55
A. Audit client	55
A.1. Audit de sélection, d'agrément ou de suivi	56
A.2. Audit pour cause	59
B. Audit interne	59
3. En tant qu'auditeur	61
A. Audit externe	61
B. Audit interne	63
C. Audit Flash.....	64
CONCLUSION	66
BIBLIOGRAPHIE	68

ABREVIATIONS

ADC : Articles de Conditionnement

AFAQ : Association Française de l'Assurance Qualité

AFNOR : Association Française de Normalisation

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : *Corrective Actions and Preventive Actions* (Actions correctives et préventives)

cGMP : *current Good Manufacturing Practices*

COFRAC : Comité Français d'Accréditation

CSP : Code de Santé Publique

DO : Donneur d'Ordre

DQ : *Design qualification*

FDA : *Food and Drug Administration*

EPQC : Eurofins Pharma Quality Control

FIFO/FEFO : *First In, First Out/First Expired, First Out*

ICH : *International Conference on Harmonization*

ISO : *International Organization for Standardization*

IQ/OQ/PQ : *Installation Qualification / Operational Qualification / Performance Qualification*

LD : Ligne Directrice

LIMS : *Laboratory Information Management System* (système de gestion de l'information du laboratoire)

OOS : *Out-of-Specification*

SMQ : Système de Management de la Qualité

SNIF-NMR : *Site-Specific Natural Isotope Fractionation-Nuclear Magnetic Resonance*

SOP : *Standard Operating Procedure* (Procédures Opératoires Standard)

ST : Sous-Traitant

QP : *Qualified Person*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Relations entre le référentiel, l'objectif et la réalité

Figure 2 : Pyramide documentaire

Figure 3 : Diagramme d'Ishikawa

Figure 4 : Déroulement d'un audit

Figure 5 : Ecueils de la communication

Figure 6 : Gestion de l'audité par l'auditeur en fonction de son comportement

Figure 7 : Centres de compétences en Europe

Figure 8 : Template Plan d'audit prestataire

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Domaine d'application de la norme internationale ISO 19011 :2011

Tableau II : Domaines d'application des audits

Tableau III : Points pouvant être revus lors d'un audit

INTRODUCTION

L'article L.5111-1 du code de la santé publique (CSP) définit le médicament comme étant une « *substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » [1]

Les articles L.5121-5 et L.5138-3 du CSP précisent que la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

A ce titre, le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [2], mis en place en 1978 en France, introduit la notion d'Assurance Qualité dans l'industrie pharmaceutique.

L'assurance qualité est l'aptitude de l'organisation à satisfaire le niveau de qualité désiré et constitue un moyen d'obtenir la confiance du client.

L'audit fait aujourd'hui partie intégrante du système d'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique.

Il peut être défini comme étant un examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et les résultats relatifs à la Qualité satisferont aux dispositions préétablies et si ces dispositions sont mises en œuvre de façon efficace, afin d'atteindre les objectifs Qualité [3].

L'audit Qualité se fait par rapport à un référentiel, c'est donc l'examen d'une situation relative à une organisation, un processus et/ou un produit. Cet examen est réalisé en coopération avec les responsables en vue de vérifier l'adéquation :

- De cette situation aux dispositions préétablies
- Des résultats obtenus par rapport à l'objectif qualité recherché
- Des moyens utilisés avec l'objectif fixé.

Quel que soit le type d'audit réalisé, il permet de mettre en évidence des points d'amélioration et mettre en place des mesures correctives pour que les objectifs qualité soient atteints. Sa conduite est déterminante pour que l'audit devienne un outil d'amélioration continue efficace, d'où son utilisation au sein de l'industrie pharmaceutique.

Après avoir décrit la place de l'audit dans le système qualité, cette thèse fera état des différents types d'audits possibles.

Puis seront détaillées l'organisation et la conduite d'un audit jusqu'à sa finalisation tout en démontrant son importance dans le processus du système qualité, faisant de lui un outil d'amélioration continue.

La dernière partie sera consacrée à l'expérience personnelle que j'ai pu acquérir au sein de la société pour laquelle je travaille actuellement, où j'ai vécu l'audit du point de vue auditeur et audité.

I. LA PLACE DE L'AUDIT DANS LE SYSTEME QUALITE : LES REFERENTIELS APPLICABLES

La norme ISO 19011 [4] (janvier 2012) relative à l'audit de systèmes de management définit un audit comme étant un « *processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelles mesures les critères d'audit sont satisfaits* » (§3.2).

Cette dernière précise que les preuves d'audit constituent les enregistrements, énoncés de faits ou autres informations, qui se rapportent aux critères d'audit et sont des éléments vérifiables. Concernant les critères d'audit, ils représentent l'ensemble de politiques, procédures ou exigences déterminées qui est utilisé comme référence vis-à-vis de laquelle les preuves d'audit sont comparées.

Un référentiel est l'ensemble des dispositions préétablies par rapport auxquelles l'audit agit pour maîtriser la qualité.

C'est à l'auditeur de déterminer par rapport à quel référentiel il va bâtir son audit et de le préciser à l'audité.

La figure 1 ci-dessous illustre les relations entre le référentiel, l'objectif et la réalité, qui sont étudiées lors d'un audit.

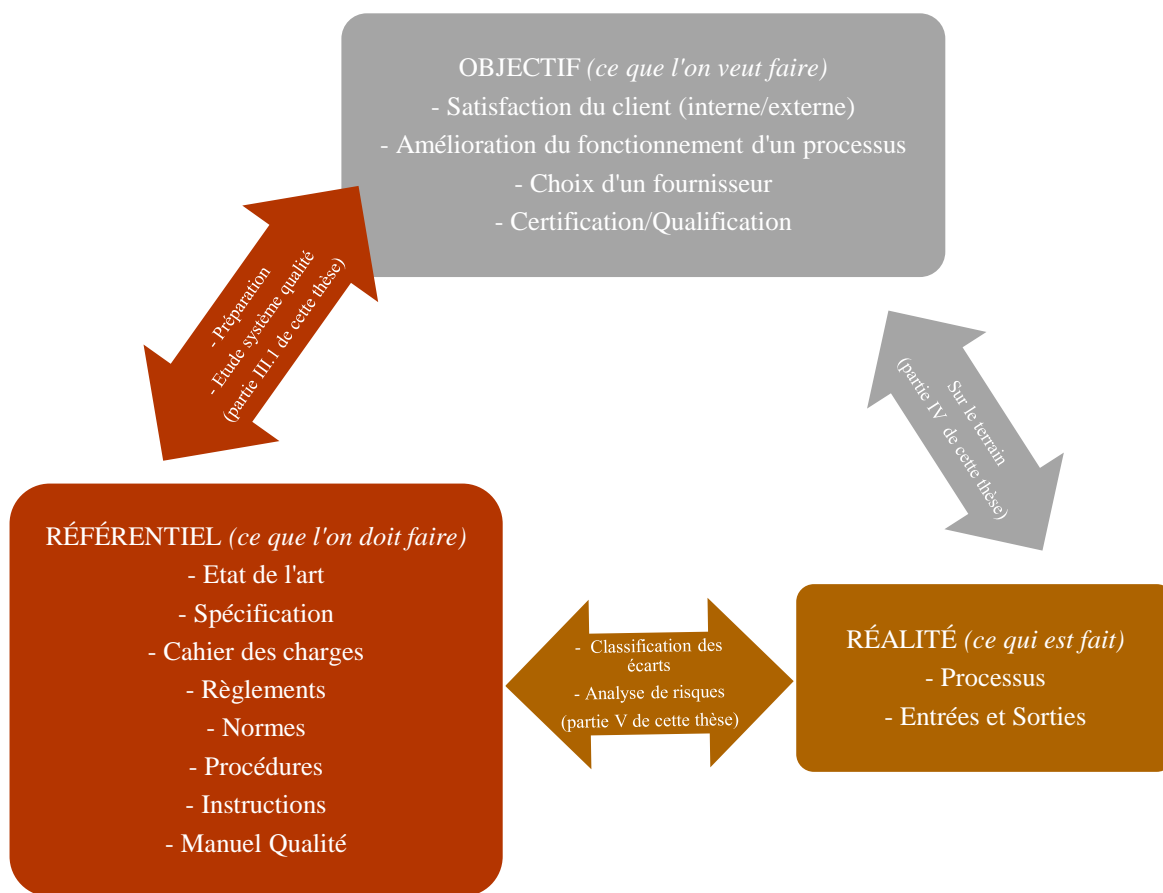


Figure 1 : Relations entre le référentiel, l'objectif et la réalité

Les référentiels de l'audit qualité peuvent être (figure 2) :

- Des lois et des exigences internes :
 - o Règlementaires : BPF partie I (médicaments), partie II (principe actif – ICH Q7), Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG), Code de la Santé Publique, *current Good Manufacturing Practices* (cGMP) (médicaments destinés à l'exportation aux Etats-Unis), ISO 22716 (BPF cosmétiques), ISO 13485 (Système de Management de la Qualité (SMQ) des dispositifs médicaux)
 - o Revendiqués/certifiés : ISO 9000:2015 (SMQ), ISO 15378 (SMQ appliqué aux matériaux d'emballage primaire pour médicaments), ISO 17025 (exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais).
- Issus de la qualité spécifiée et validée :
 - o Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
 - o Dossier technique (cosmétique)

- Contrat et cahiers des charges
- Pharmacopées
- Manuel qualité
- Issus des modalités de réalisation :
 - Procédures / modes opératoires
- Issus de la qualité fabriquée :
 - Enregistrements (preuves) : dossiers de lot, cahiers de route, formulaires

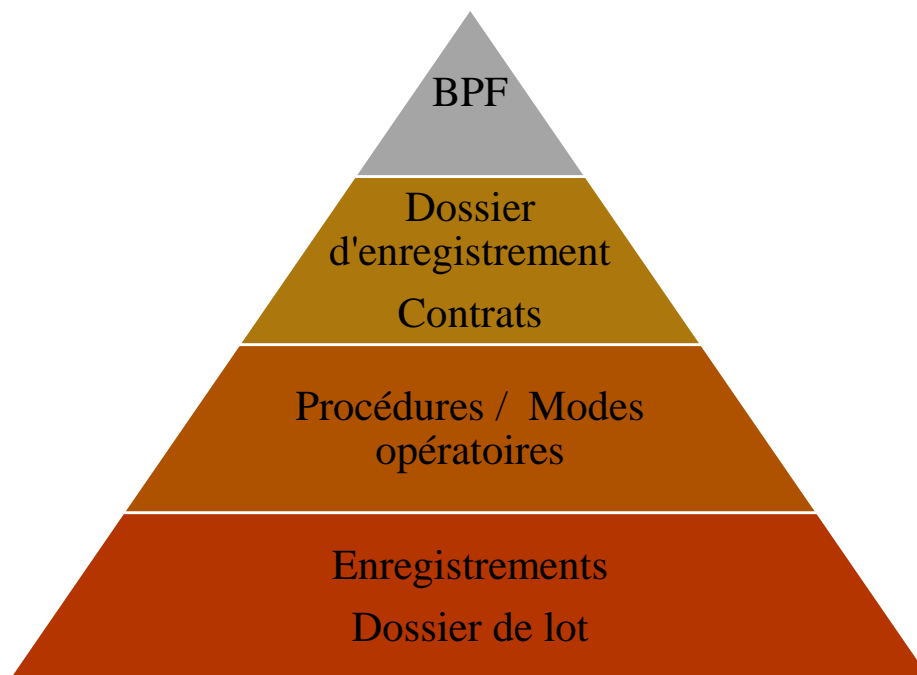


Figure 2 : Pyramide documentaire

Dans les référentiels internes d'une entreprise pharmaceutique, nous pouvons retrouver :

- Standards du groupe
- Référentiels spécifiques au site
 - Autorisation d'ouverture
 - Dossier d'AMM
 - Dossier de lot
 - Procédures Opératoires Standard (SOP)
 - Contrats (de sous-traitance)

Ces textes règlementaires donnent les objectifs à atteindre mais pas les moyens à mettre en œuvre pour atteindre ces objectifs.

C'est à l'industrie de définir les moyens et méthodes à mettre en œuvre pour atteindre le résultat souhaité. Ces derniers seront spécifiques à l'entreprise, en fonction notamment des produits et des risques.

Ci-après sont détaillés certains référentiels réglementaires de l'industrie pharmaceutique et leur rapport à l'audit.

1. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [2]

Le projet des BPF est de pouvoir construire la preuve que l'on répond bien aux référentiels qualité requis et aux exigences décrites dans les dossiers d'enregistrement.

L'engagement de l'entreprise se perçoit dans des actions de progrès détaillés, datés et respectés.

La maîtrise et la connaissance du procédé (normes, points critiques) permettent de tisser le lien entre le développement et la production au travers d'analyse des risques, de la maîtrise des améliorations et de la traçabilité.

Tout ceci pour que l'auditeur ait confiance en obtenant les preuves de maîtrise des BPF.

Les BPF ont été mises en place en France en 1978 à la suite de différents scandales pharmaceutiques qui ont permis d'ouvrir les yeux sur le manque de réglementation existante au niveau du contrôle des médicaments.

Au travers de neuf chapitres généraux, seize annexes et dix-neuf lignes directrices, les BPF s'appuient sur dix grands principes :

- 1) Rédiger des procédures et des modes opératoires pour décrire ce que l'on veut faire (mise en place d'un système documentaire)
- 2) Réaliser ce qui est écrit en suivant les procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur
- 3) Ecrire ce qui est réalisé en renseignant le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et d'assurance de la traçabilité
- 4) Prouver avec des validations que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus

- 5) Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements
- 6) Effectuer la maintenance/qualification des équipements périodiquement
- 7) Développer et démontrer les compétences du personnel (via les formations)
- 8) Protéger les produits contre toute contamination
- 9) Construire la qualité par le contrôle des processus
- 10) Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer la conformité aux BPF et l'efficacité du système qualité.

Les audits font donc partie des principes fondamentaux des BPF, pour vérifier l'efficacité du système et s'assurer de la conformité à ce référentiel réglementaire obligatoire de l'industrie pharmaceutique.

Le chapitre 9 leur est même dédié et indique que *« l'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires »*.

Le chapitre 7 demande que les entreprises auxquelles sont confiées des activités sous-traitées doivent être évaluées avant l'externalisation et leur performance surveillée. Cela peut se faire par le moyen d'audit. Cette partie sera abordée dans le paragraphe II.1.B.2.

La partie III des BPF (ICH Q9 gestion et management du risque) mentionne également l'audit comme exemple d'application de la gestion du risque qualité.

La gestion du risque doit être intégrée dans le processus d'audit pour définir la périodicité et le champ des audits, internes et externes, en prenant en compte des facteurs tels que les exigences réglementaires suivies, les risques liés à l'entreprise et au site, l'activité à auditer, le produit pharmaceutique impliqué, etc...

2. Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) [5]

Les BPDG rappellent les principes fondamentaux qui doivent être respectés en matière de distribution en gros des produits pharmaceutiques dont la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et les équipements.

Les BPDG sont découpées en dix chapitres et précisent, en plus de l'organisation générale, des conditions de réalisation d'activités plus spécifiques, telles que l'approvisionnement, la réception, le stockage et la manutention des produits, la préparation et la livraison des commandes, le transport en particulier des produits nécessitant des conditions spéciales comme les produits thermosensibles, la gestion des réclamations, des rappels ou des retraits de produits, la détection des produits falsifiés, la documentation obligatoire et l'auto-inspection.

Le chapitre 8 est consacré aux auto-inspections. Il reprend le même principe que celui développé dans les BPF.

Ceci démontre, qu'en plus d'être applicable à la production et au contrôle qualité, les audits doivent être également omniprésents dans le domaine de la distribution de produits pharmaceutiques.

3. Norme ISO 19011 : 2011 [4]

La norme ISO 19011 : 2011, publiée en janvier 2012, décrit des lignes directrices pour l'audit de systèmes de management, dont les principes de l'audit, le management d'un programme d'audit et la réalisation d'un audit.

Ce document donne également des indications sur l'évaluation de la compétence des personnes impliquées dans le processus d'audit, notamment les auditeurs.

Le domaine d'application de cette norme concerne les audits internes et les audits externes (tableau I).

Tableau I : Domaine d'application de la norme internationale ISO 19011 :2011

Audit interne	Audit externe	
	Audit des fournisseurs	Audit de tierce partie
Parfois appelé audit de 1 ^{re} partie	Parfois appelé audit de 2 ^e partie	À des fins légales, réglementaires et similaires Pour certification (voir également les exigences spécifiées dans l'ISO/CEI 17021:2011)

Ce référentiel peut s'appliquer à tous les organismes qui doivent réaliser des audits internes ou externes de systèmes de management ou gérer un programme d'audit.

Plusieurs références à cette norme seront présentes dans la suite de cette thèse de par les définitions qui y sont exposées.

II. DETERMINATION DU TYPE D'AUDIT ET SES OBJECTIFS

La nature de l'audit et sa réalisation tiennent compte du demandeur de l'audit, du domaine d'application et de la relation donneur d'ordre (DO)/sous-traitant (ST).

En fonction de ces trois paramètres, la situation à examiner sera différente et les objectifs de l'audit également.

1. Les différents types d'audit

Une des compétences de l'auditeur est de connaître les différents types d'audits et d'analyser une situation donnée pour définir le type d'audit à effectuer.

A. Audit interne

L'audit interne permet au chef d'entreprise ou au responsable d'un secteur de vérifier la mise en œuvre des dispositions et leur adéquation à l'objectif recherché, pour maintenir le système de gestion de la qualité.

La norme ISO 9000 :2015 [6] indique que « *les audits internes, parfois appelés audits de première partie, sont réalisés par, ou pour le compte de l'organisme lui-même pour la revue de direction et d'autres besoins internes. Ils peuvent servir de base à la déclaration de conformité de l'organisme* » (§3.13.1 Note 3).

L'entreprise doit donc mettre en œuvre des audits qualité afin de vérifier si les activités relatives à la qualité sont conformes aux dispositions prévues et afin de déterminer l'efficacité du système qualité.

B. Audit externe

B.1 Définition de l'audit externe

La norme ISO 9000 : 2015 définit les audits externes comme « *les audits de seconde et de tierce partie. Les audits de seconde partie sont réalisés par des parties ayant un intérêt à l'égard de l'organisme, comme les clients ou d'autres personnes agissant en leur nom. Les audits de tierce partie sont réalisés par des organismes d'audit externes et indépendants tels que ceux qui octroient l'enregistrement ou la certification de conformité* » (§3.13.1 Note 4).

B.2 L'audit de tierce partie

Les organismes d'audit indépendants pouvant réaliser des audits de tierce partie sont par exemple les organismes de certification (tels que l'AFAQ, l'AFNOR, Véritas).

Ils permettent notamment d'acquérir le label ISO 9001 dans le domaine de la production et distribution.

Le COFRAC est quant à lui, l'unique instance nationale d'accréditation par le décret du 19 décembre 2008, reconnaissant ainsi l'accréditation comme une activité de puissance publique. L'accréditation COFRAC a pour intérêt de pouvoir faire reconnaître universellement tout résultat produit des essais réalisés au sein d'un laboratoire accrédité sous l'ISO 17025.

La certification donne l'assurance qu'un produit, un processus ou un service est conforme aux exigences spécifiées alors que l'accréditation permet de reconnaître formellement la compétence d'un organisme pour une activité.

B.3 L'audit de seconde partie

Concernant l'audit de seconde partie, il peut alors être distingué l'audit fournisseur et l'audit prestataire.

L'audit fournisseur va concerner les fournisseurs de principes actifs, d'excipients, d'articles de conditionnement primaires (ADC I) et secondaires (ADC II), de consommables ou d'autres équipements.

L'audit prestataire va plutôt être orienté vers les ST de fabrication, de contrôle, de service (nettoyage, audit, maintenance), d'essais cliniques, d'études, de projets et d'ingénierie fabricant d'équipement ou d'informatique (équipement, logiciels, services).

L'audit peut être de sélection, d'agrément, de suivi ou pour cause particulière selon l'effet déclencheur. Ces types d'audits seront décrits dans le paragraphe II.2 de cette thèse.

Selon le champ ou le domaine de l'audit, il peut s'agir d'un audit système/organisationnel, un audit processus/ procédé, un audit produit ou un audit documentaire.

En plus du respect du référentiel BPF, tous les éléments relatifs à la maîtrise du fournisseur doivent être intégrés à l'audit : contrat, cahier des charges, charte qualité, etc...

B.4 Activités externalisées (définitions, responsabilités, contrat)

a) Définitions

La sous-traitance est l'opération pour laquelle une entreprise (DO) confie l'exécution de tout ou une partie de son activité à une entreprise externe (ST).

Le sous-traitant fabrique un produit ou rend un service défini par le DO ou en commun avec lui. C'est l'entreprise donneuse d'ordre qui engage sa responsabilité pour les produits fabriqués.

Dans le cas du fournisseur, ce dernier est responsable du produit qu'il délivre à son client. Si un produit est défectueux, c'est sa responsabilité qui est engagée.

Le système qualité pharmaceutique du DO doit couvrir le contrôle et l'évaluation de toute activité sous-traitée.

Ces processus sont intégrés dans le système de gestion du risque qualité.

b) Responsabilités du donneur d'ordre

Le DO doit avant toute sous-traitance, évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant. Ce travail comprend des actions du type : audit, évaluation du matériel et qualification, revue des certifications.

Le donneur d'ordre a plusieurs responsabilités dans une collaboration DO/ST :

- S'assurer que la mise en œuvre du contrat suit les principes et guidelines des BPF
- Fournir au sous-traitant toute l'information et les connaissances nécessaires à la réalisation de l'activité sous-traitée de façon optimale
- Suivre et évaluer les performances du ST, identifier et mettre en œuvre toute mesure corrective le cas échéant
- S'assurer que tous les produits et matériels qui lui sont fournis par le ST sont conformes à leurs spécifications ou que les produits ont été libérés par une personne qualifiée.
- Revoir et évaluer les enregistrements et résultats des activités externalisées (fabrication, enregistrement des contrôles et de distribution)
- Spécifier dans des procédures internes, les enregistrements pertinents pour l'évaluation de la qualité d'un produit (cas d'une réclamation ou d'une suspicion de défaut/rappel de lot).

Le chapitre 7 des BPF concerne les activités externalisées. La dernière mise à jour des BPF a permis une nouvelle définition de la sous-traitance incluant une notion de responsabilité.

c) Contrat

Un contrat doit être établi entre le DO et le ST précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de BPF. Toutes les dispositions concernant les activités externalisées doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'AMM du produit concerné, et agréées par les deux parties.

Le contrat doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée : gestion des connaissances, transfert de technologie, chaîne d'approvisionnement, sous-traitance,

qualité et achat des composants, analyse et libération des composants, production et contrôle de la qualité.

Le contrat doit permettre au DO d'auditer les activités externalisées réalisées par le ST ou ses ST acceptés conjointement.

Tous les enregistrements liés aux activités externalisées (relatifs à la fabrication, l'analyse et la distribution) ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le DO ou mis à la disposition de ce dernier. Tout enregistrement concernant l'évaluation de la qualité d'un produit, en cas de réclamation, d'un défaut suspecté ou dans l'investigation dans le cas d'une suspicion de produit falsifié, doit être accessible et décrit dans les procédures correspondantes du DO.

C. Les objectifs d'un audit

C.1 Audit interne

L'audit interne est à l'initiative du responsable qualité ou du responsable de secteur pour améliorer le fonctionnement et accroître la confiance interne.

L'objectif de l'audit interne est d'aider les membres de la direction dans l'exercice de leurs responsabilités en leur fournissant des analyses, appréciations, recommandations et commentaires pertinents sur l'activité examinée [7].

C.2 Audit externe

L'audit externe est commandité et réalisé par le DO ; il permet d'instaurer ou conforter la confiance du client (par le biais d'un audit d'agrément dans le premier cas ou d'un audit de suivi pour le second).

D. Domaines d'application

Le tableau II ci-dessous récapitule les examens réalisés pendant un audit en fonction du domaine d'audit prédéfini.

Tableau II : Domaines d'application des audits

Domaines	Situation examinée
Audit système ou organisationnel	Dispositions et règles d'organisation auxquelles est soumis tout ou partie du personnel
Audit processus ou procédé	Séquentiel des opérations de production pour élaborer tout ou partie d'un produit et instructions liées
Audit produit	Résultats d'un travail (un matériel, matériau, service)
Audit documentaire	Application et utilisation d'un document

D.1 Audit système/organisationnel

L'audit qualité système est un examen réalisé au niveau d'un service, d'une activité, d'un département ayant pour but de vérifier la bonne application des dispositions d'assurance qualité et d'évaluer leur pertinence et leur efficacité par rapport à l'objectif recherché (ainsi que leur cohérence par rapport aux BPF et autres référentiels).

Ce type d'audit amène souvent à combiner audit documentaire, de procédé et de produit.

Tout point d'activité peut être sujet d'examen. Le tableau III ci-après dresse une liste non exhaustive des éléments qui peuvent être revus lors d'un audit système.

Tableau III : Points pouvant être revus lors d'un audit système

Concernant la documentation	Concernant les équipements	Concernant les matières (matière première, article de conditionnement)	Concernant le système de production	Concernant le laboratoire de contrôle
Revue produit	DQ/IQ/OQ	Formation/qualification du personnel	Formation du personnel	Formation du personnel
Procédure	Qualité des matériaux, choix (non réactifs)	Identification (ex : étiquettes)	<i>Change control</i>	Organisation
Revue des plaintes : procédure, suivi (<i>logbook</i>), durée des investigations, traitement, plan d'action. L'idéal est de venir avec des requêtes précises et demander des données sur des cas précis	Procédures de nettoyage et validation nettoyage	Inventaires	Identification des salles, équipements, étapes processus	Equipement (validation, métrologie, maintenance)
Revue des déviations : lié au processus de production, laboratoire, département annexes (logistique, magasin...), délai	Métrologie/maintenance	Conditions de stockage	Calcul des rendements (gestion des hors spécifications)	Validation des méthodes
<i>Change control</i> : procédure, évaluation (validation/stabilité/règlementaire), approbation (gestion des lots sous <i>change control</i>), <i>change control</i> correctif ou préventif (AMDEC produits/procédés)	<i>Change control</i>	Echantillonnage/critères d'acceptation	Dossier de lot (noter et compléter)	Gestion des réactifs et substances de référence
Amélioration des produits	Procédure d'identification équipements	Politique fournisseur qualité	Gestion des temps de production (durée de stockage)	Cahiers de laboratoire
<i>Reprocess/rework</i> : procédure, intervention de l'unité qualité, impact sur validation et stabilité	Investigation liée à des problèmes équipement	FIFO/FEFO	<i>Logbook</i> (nettoyage, maintenance, vide de ligne...)	<i>Change control</i>

Concernant la documentation	Concernant les équipements	Concernant les matières (Matière première, article de conditionnement)	Concernant le système de production	Concernant le laboratoire de contrôle
Projets d'amélioration continue	Liste des équipements	Lots rejetés : évaluation des rejets/actions correctives mises en place	Contrôle en cours de production	Système informatisé (LIMS), validation, sécurité d'accès, protection des données, archivage (qualité et facilité de trouver les résultats de chromatogrammes par exemple)
Retours : procédure, implication qualité, décision de re-travail/réintégration		Gestion des quarantaines	Validation du procédé	Gestion des déviations
Rejets : procédure, investigation, actions correctives et préventives, récurrence		Gestion de la production d'eau et des gaz utilisés sur le site (design, validation, maintenance)	Investigation	Procédure de retest
Stabilité : procédure (prélèvement, stockage, revue des résultats), investigation, évaluation de la possibilité d'alerter les autorités		Vérification étude interaction contenant/contenu		Procédure de gestion des résultats hors spécifications
Produits mis en quarantaine : procédure, identification, comparaison listing informatique/stock physique		<i>Change control</i>		Echantillothèque (organisation/gestion, examen annuel des produits)
Validation : procédure générale, <i>Validation Master Plan</i> , IQ/OQ/PQ/Revalidation (<i>manufacturing process</i> , laboratoire, système informatique)		Matériels : validation des systèmes informatisés, dossier de distribution par lot		Programme de stabilité

D.2 Audit de processus/procédé

L'audit de procédé est une analyse d'un procédé selon ses différentes composantes (5M) ayant pour but de vérifier la conformité aux référentiels, d'évaluer son efficacité (aptitude à fournir des produits/services de qualité) et de susciter des idées d'amélioration.

L'outil 5M [8] est un outil qualité permettant d'identifier et d'analyser de façon claire toutes les causes ayant ou pouvant produire un effet. La recherche de causes peut être structurée en les classant en cinq familles :

- Main d'œuvre : compétente, formée et habilitée au poste de travail
- Matière : matérielle ou immatérielle (information) identifiées, contrôlées, etc...
- Méthode : procédure de travail disponible, détaillée, précise, vérifiée, validée, audité, etc...
- Milieu : environnement (température, hygrométrie, ...), infrastructures qualifiées
- Moyen : matériel identifié, entretenu, nettoyé, qualifié, etc...

La représentation graphique sous forme d'arête de poisson est connue sous le diagramme d'Ishikawa, du nom de celui qui a proposé ce format et résume cet outil (figure 3).

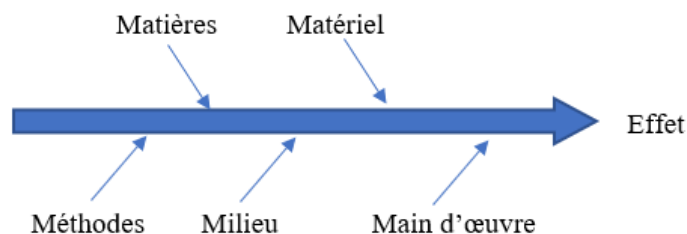


Figure 3 : Diagramme d'Ishikawa

D.3 Audit produit

L'audit produit est un examen réalisé sur un produit choisi, prélevé au hasard avec pour objectif de vérifier sa conformité aux spécifications, la pertinence des dispositifs de contrôle et des spécifications.

L'aspect « traçabilité » est souvent associé à ce type d'audit : vérification de l'accessibilité des documents et de l'exhaustivité des renseignements reportés.

D.4 Audit documentaire

L'audit de documents est un examen réalisé à partir d'un document pour vérifier sa bonne application, sa pertinence, son efficacité et sa cohérence par rapport au Manuel Qualité, aux BPF ou aux objectifs de la direction.

Les documents ci-dessous peuvent être soumis à audit :

- Dossier de lot : fabrication, conditionnement
- Spécifications
- Méthode d'analyse et bulletins de contrôle
- Cahier de route et cahier de laboratoire
- Gestion des documents (originaux, changement de révisions)
- Rapports d'enquête sur anomalie ou réclamation

2. Déterminer le type d'audit à effectuer et ses objectifs

Dans le cadre des audits externes, la chronologie des audits dans la relation donneur d'ordre/sous-traitant est la suivante :

- Audit de sélection
- Audit d'agrément
- Audit de suivi

A. Audit de sélection

L'audit de sélection s'inscrit dans un processus global de choix des sous-traitants potentiels. Il s'effectue en relation avec les achats, les services financiers et le règlementaire.

Le démarrage d'une collaboration avec un nouveau sous-traitant peut résulter de l'expression d'un nouveau besoin, lorsque le besoin n'est délivré par aucun prestataire déjà approuvé ou le prestataire choisi à l'issue d'une mise en concurrence n'est pas encore référencé.

La sélection du sous-traitant est basée sur l'appréciation des différents critères, définis par la politique qualité d'une entreprise comme par exemple :

- La qualité du produit, du service ou de la prestation
- La concordance entre l'expression du besoin et les caractéristiques techniques
- Les conditions tarifaires
- La politique qualité de l'entreprise (BPF, *Food and Drug Administration* (FDA), Comité Français d'Accréditation (COFRAC), ...)
- Les conditions de livraison et d'approvisionnement
- Le catalogue de produit, service ou prestation
- La localisation géographique

Pour identifier cela, l'audit de sélection prend généralement la forme d'un questionnaire à compléter par le(s) sous-traitant(s) sélectionné(s).

B. Audit d'agrément

L'audit d'agrément consiste plutôt en un audit de l'ensemble du système (organisation, système qualité) pour observer le processus de réalisation des activités.

En effet, une fois le sous-traitant approuvé et en fonction de l'impact du sous-traitant sur l'activité de l'entreprise, le donneur d'ordre peut être amené à réaliser un premier audit sur le site du sous-traitant, pour comprendre le fonctionnement de l'entreprise et de l'activité.

C. Audit de suivi

L'audit de suivi permet de vérifier que la qualité est conforme et de s'assurer que les plans d'action, le cas échéant, ont été mis en place suite à l'audit précédent.

La périodicité de l'audit de suivi est dépendante des procédures mises en place par l'entreprise, de l'impact du sous-traitant sur l'activité du DO et de la qualité observée au cours des précédents audits de celui-ci.

D. La notation des sous-traitants

Les sous-traitants sont évalués selon une analyse de risque basée sur les risques potentiels liés à la prestation.

En fonction donc du service sous-traité et du système qualité mis en place pour le réaliser (information obtenue par l'intermédiaire des réponses au questionnaire ou d'un audit sur site), le sous-traitant peut être alors classé critique, majeur ou mineur :

- Critique, il présente un risque important pour l'activité nécessitant un suivi plus particulier, par le biais d'audits de suivi réguliers
- Majeur, il présente un risque modéré qui peut nécessiter un suivi à une fréquence plus large par un audit de suivi ou au moyen de questionnaire.
- Mineur, il présente un risque faible ou insignifiant qui ne nécessite pas de suivi si régulier.

III. ORGANISATION ET PREPARATION DE L'AUDIT

1. L'organisation à mettre en place

Lorsqu'une entreprise décide de déclencher un audit (interne ou externe), elle doit donc définir le référentiel et les objectifs de l'audit (évaluation, suivi, problèmes qualité, certification), déterminer l'équipe d'audit et proposer éventuellement les actions à mener à la suite de l'audit.

A. Organisation générale d'un audit

Les étapes du déroulement d'un audit sont représentées dans la figure 4.

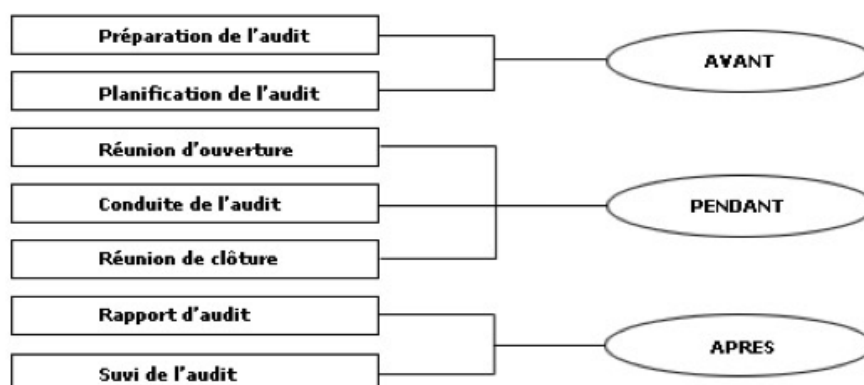


Figure 4 : Déroulement d'un audit

Les audits sont programmés en fonction de la nature et de l'importance des activités à auditer. Ces paramètres ainsi que le périmètre de l'audit sont indiqués dans le plan d'audit transmis à l'entreprise auditée.

Les audits et les actions de suivi sont effectués conformément à des procédures documentées. Les détails du déroulement d'un audit sont décrits dans le paragraphe IV de cette thèse.

Les résultats des audits sont documentés dans un rapport d'audit et sont portés à la connaissance des personnes qui ont la responsabilité du domaine soumis à l'audit.

Les responsables de ce domaine s'engagent à effectuer des actions correctives en temps défini pour remédier aux déficiences trouvées lors de l'audit au travers un plan d'actions correctives et préventives (CAPA) (cf. paragraphe V de cette thèse).

A.1. Programme d'audit

Le programme d'audits internes est préétabli généralement en début d'année.

Il permet d'identifier les processus à auditer en donnant une vision à long terme des audits à réaliser.

Des audits supplémentaires faisant suite à des anomalies, réclamations, problèmes qualité peuvent être ajoutés au programme si nécessaire.

Concernant les audits externes, la mise en œuvre d'une approche basée sur la gestion des risques permet de définir un programme intégrant le niveau de risques lié à chaque fournisseur.

La mise en œuvre d'une approche risque pour établir le programme d'audit permet :

- D'identifier les processus à risques et les risques liés au processus (produit, réglementaire, etc...)
- D'analyser ces risques : les évaluer, les hiérarchiser et définir un programme basé sur cette évaluation.

Les objectifs du programme d'audit (interne et externe) sont notamment de contribuer à l'amélioration d'un système de management et ses performances, d'obtenir et conserver la confiance dans les capacités d'un fournisseur, de déterminer l'efficacité du système de management (norme ISO 19011, §5.2).

Lors de l'établissement du programme d'audit sont nommés les membres des équipes d'audit dont le responsable d'audit et les experts techniques requis pour l'audit concerné (norme ISO 19011, §5.4.4).

L'équipe d'audit doit avoir les compétences nécessaires pour atteindre les objectifs de l'audit établis dans le cadre du champ défini. Lorsqu'il n'y a qu'un seul auditeur, il convient qu'il remplisse toutes les fonctions applicables à un responsable d'audit.

La détermination de la taille et de la composition de l'équipe d'audit doit tenir compte de la complexité de l'audit et faire en sorte que l'ensemble des connaissances et aptitudes nécessaires soit présent au sein de l'équipe permettant d'assurer la compétence globale de l'équipe.

En fin d'année, il convient de réaliser un bilan des audits réalisés sur l'année pour s'assurer de leur mise en œuvre. Si un écart existe entre le planning initial et le bilan final, les raisons et l'impact de la non-réalisation ou la modification du planning doivent être évalués et justifiés. Ces données peuvent être utilisées pour améliorer les futurs programmes d'audit.

B. Les acteurs de l'audit

Différents acteurs entrent en jeu avant même le début d'un audit.

B.1. Les auditeurs

Le demandeur de l'audit va désigner un responsable d'audit (interne ou externe) et définir une équipe d'auditeurs.

a) Le responsable d'audit

Le responsable d'audit prend en charge la responsabilité de toutes les phases de l'audit, prépare l'organisation, met au point les supports de travail, donne les instructions à l'équipe et présente les conclusions de l'audit.

Il s'agit d'une personne habilitée qui a les compétences pour assurer les différentes missions citées ci-dessus.

Dans le cadre de ses responsabilités, elle doit notamment s'assurer de disposer de tous les documents permettant de mener à bien les opérations d'audit et de répartir les rôles entre les membres de l'équipe.

Le responsable d'audit établit le contact avec l'audité, lui propose un plan d'audit, collecte les éléments et constats d'audit auprès des membres de l'équipe et rédige les conclusions de

l'audit en identifiant les non-conformités mineures/majeures/critiques ainsi que les points à éclaircir.

Après approbation par l'équipe d'audit, il transmet le rapport à l'entreprise auditée, accepte le plan d'actions proposé par l'audité, puis suit la mise en place des actions.

b) Les autres membres de l'équipe d'audit

Lors de la constitution de l'équipe d'audit, il est possible de retrouver en plus du responsable d'audit :

- Un expert technique, choisi en fonction du secteur à auditer et de sa spécialité.

Un expert technique peut ainsi être intégré à l'équipe d'audit si la spécificité de l'entreprise auditée est telle qu'aucun auditeur, même possédant la compétence sectorielle n'est à même de réaliser l'audit avec la compétence technique ou qu'aucun auditeur disponible pour réaliser l'audit ne possède la compétence sectorielle requise.

L'expert technique ne se substitue pas au responsable d'audit ; il le complète et l'accompagne dans sa mission.

- Un observateur est une personne associée à une équipe d'audit n'intervenant pas dans l'audit. Elle doit observer avec la plus stricte réserve et confidentialité.

B.2. Les audités

De l'autre côté, nous retrouvons l'audité, qui va informer le personnel concerné, désigner les accompagnants de l'audit, coopérer avec les auditeurs et déclencher les actions correctives à la suite de l'audit.

2. Les techniques d'audit

Pour que l'audit devienne un véritable outil de management et d'amélioration continue, il convient d'être dans une approche d'écoute et de compréhension du système.

Les aspects relationnels sont primordiaux lors d'un audit. La communication est omniprésente : il faut donc se présenter, présenter l'audit, être transparent, dédramatiser la situation, éviter l'interprétation et le jugement.

A. La communication

La réussite d'un audit est essentiellement fondée sur la communication et les échanges entre les auditeurs et les audités.

Entre ce qu'un interlocuteur veut dire et ce qui est perçu par un deuxième interlocuteur, des filtres s'interposent, ce qui peut modifier la transmission de l'information (figure 5).

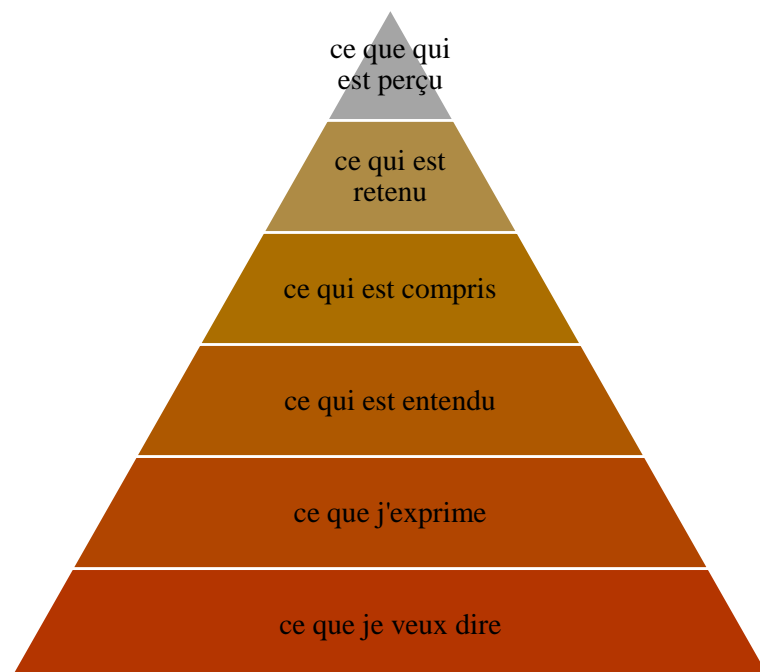


Figure 5 : Ecueils de la communication

Finalement, l'information perçue est bien plus restreinte que l'information donnée.

Les filtres que l'on peut rencontrer au niveau de la communication peuvent être dus à plusieurs facteurs :

- La personnalité (la timidité peut par exemple entraîner la retenue de certaines informations)
- L'éducation (les mots choisis ne sont pas forcément compris)
- L'habitude (ne pas exprimer le contexte d'une information par habitude alors que l'interlocuteur est finalement extérieur et ne connaît pas ce contexte).

En ce sens, il est important de bien savoir communiquer en tant qu'audité et exprimer son message, mais également en tant qu'auditeur pour comprendre les informations reçues.

L'auditeur doit adapter son audit en fonction de la personnalité de l'audité et inversement.

Pour cela, plusieurs outils peuvent être utilisés et sont développés dans la suite de cette thèse.

B. Le questionnement

Le questionnement permet de s'informer, d'approfondir ou de préciser certaines données, de faire prendre conscience à l'audité de la réalité.

Il doit être mis en œuvre sans agressivité, esprit de domination ou de mise sous pression, simplement dans le souci de comprendre et de se forger la sensation/les preuves du sentiment de confiance.

Il existe divers types de questions et chacun de ces types permet d'obtenir une catégorie particulière d'information. Ceci n'est cependant pas absolu ; le contexte ou le ton utilisé peuvent parfois en modifier le sens.

Les questions ouvertes stimulent l'interlocuteur à développer son idée, à donner le maximum d'informations. Elles peuvent ensuite amener à des sous-questions pour approfondir le sujet et cibler des points spécifiques.

Les questions fermées permettent d'obtenir des informations précises et factuelles.

Ce sont des questions auxquelles on peut aussi répondre par « oui » ou par « non » sans développer d'idée. Elles sont utiles dans le contexte de l'audit car elles permettent de confirmer une information mais ces dernières sont moins favorables à la communication.

Des questions synthétiques pour s'assurer de la compréhension ou des hypothèses pour ouvrir la réflexion peuvent également être posées.

Pour que le questionnement soit efficace, la question doit être brève et il est possible d'utiliser un exemple pour favoriser la disponibilité à coopérer.

Formuler la question dans le langage de tous les jours amène l'audité à s'identifier aux questions.

Poser des questions concrètes et ne pas trop solliciter la mémoire du passé permettent d'obtenir des réponses courtes et de freiner le bavardage.

Le silence interrogateur pousse l'audité à réfléchir d'avantage.

C. L'explication

Expliquer correspond à s'exprimer en vue de convaincre. Il est important de s'adapter au langage de l'auditeur pour être compris.

Pour ne pas être confus et ne pas faire douter l'auditeur d'une incertitude, l'idéal est de commencer par une explication globale, puis d'appuyer les idées exprimées par des faits, des exemples, et à la fin de l'explication, résumer les informations émises.

D. L'écoute

La réceptivité de l'auditeur lors de son écoute des explications données par l'audité n'est pas à négliger. Les informations peuvent être perçues différemment si l'on est dans un état d'écoute passive ou active.

- L'écoute passive : l'attention accordée est distraite.

L'audité parle, l'auditeur l'écoute mais n'est pas concentré sur la conversation (pas d'écoute), ne retient que certains mots ou idées (écoute déplacée) ou croit avoir compris la suite et prépare déjà sa réponse (écoute interrompue).

- L'écoute active : l'auditeur est réellement disponible à autrui.

L'auditeur bloque momentanément ses propres idées, il est ouvert à ce qui est dit. Il est totalement réceptif à la conversation.

Trois éléments sont repérables dans l'écoute active :

- Le silence attentif : il signifie, de manière non verbale : « j'écoute ».
- L'effet retour : il donne à l'émetteur une indication sur la réception du message (élément verbal ou non verbal).
- La reformulation : il redit, sous une autre forme, en d'autres termes, le message de l'émetteur.

Pour que l'audit soit efficace, l'auditeur doit être dans un état d'écoute active. Cela fait partie des qualités que se doit d'avoir un auditeur.

E. La reformulation

Quand l'auditeur reformule, il intervertit alors les rôles avec l'audité. C'est justement ce processus interactif où les rôles sont périodiquement renversés qui forme l'essence de la communication.

L'auditeur résume ou répète en d'autres termes ce que l'audité vient d'énoncer. La reformulation permet de vérifier sa compréhension, de prévenir des malentendus et favorise la communication.

La reformulation peut avoir des impacts immédiats et positifs sur la communication :

- L'auditeur peut ainsi facilement vérifier s'il n'a pas introduit quelque chose de différent, d'interprétatif, dans l'information qu'il vient de recevoir.
- L'audité est certain, s'il se reconnaît dans la reformulation, d'être en bonne voie de se faire comprendre ; il est ainsi encouragé à s'exprimer davantage.
- L'auditeur a fait preuve d'une bonne qualité d'écoute et d'une bonne compréhension du message exprimé.

En audit, la technique de l'entonnoir peut être également appliquée. Cela consiste en un questionnement qui permet d'orienter la discussion vers ce qui paraît important à l'auditeur. Il commence donc par des questions ouvertes pour obtenir un large éventail de réponses. Le questionnement se ressert avec des questions fermées pour orienter les réponses. La reformulation finale permet finalement de vérifier que ce qui a été dit a été bien compris.

3. Aspects relationnels : analyse comportementale auditeur/audité

L'auditeur doit penser tout au long de l'audit à recevoir toutes les informations, sans préjuger et avec un esprit curieux. Pour être pertinent sur le fond (pertinence des résultats), l'auditeur doit d'abord l'être sur la forme (manière d'y parvenir).

En fonction du comportement que l'audité va avoir envers l'auditeur, ce dernier adaptera son questionnement comme illustré dans la figure 5 ci-dessous, afin que l'audit soit performant et utile pour les deux parties.

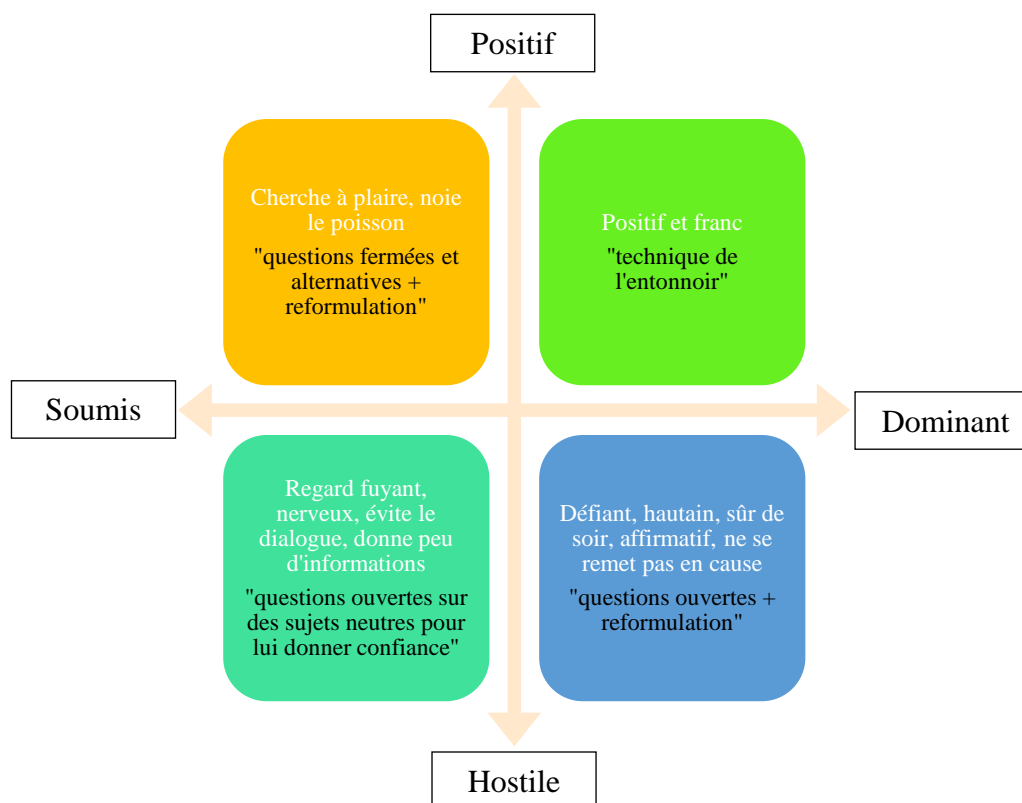


Figure 6 : Gestion de l'audité par l'auditeur en fonction de son comportement

A. Principes de l'audit

Afin que l'audit soit un outil efficace et fiable que l'entreprise peut utiliser pour améliorer ses performances, il convient de respecter certains principes. Les conclusions d'audit sont alors pertinentes, et cela permet à différents auditeurs de parvenir à des conclusions similaires dans des circonstances similaires.

La conduite des audits est fondée sur les six principes suivants :

- Déontologie : le fondement du professionnalisme

Les auditeurs doivent réaliser leurs tâches avec honnêteté, c'est-à-dire qu'ils restent justes et sans parti pris dans leurs actions.

- Présentation impartiale : l'obligation de rendre compte de manière honnête et précise

Les constatations, conclusions et rapports d'audit reflètent de manière honnête et précise les activités d'audit. La communication doit être honnête, précise, objective, opportune, claire et complète.

- Conscience professionnelle : l'attitude attentive et avisée au cours de l'audit

Les auditeurs sont capables de prendre des décisions avisées dans toutes les situations d'audit.

- Confidentialité : sûreté des informations

Les auditeurs utilisent avec précaution les informations acquises au cours de leurs missions et respectent les règles de confidentialité.

- Indépendance : le fondement de l'impartialité de l'audit et de l'objectivité des conclusions d'audit

Les auditeurs doivent être indépendants de l'activité auditée et n'avoir ni parti pris ni conflit d'intérêt dans toute la mesure du possible. Ils conservent un état d'esprit objectif tout au long du processus d'audit pour s'assurer que les constatations et conclusions sont uniquement fondées sur les preuves d'audit.

- Approche fondée sur la preuve : la méthode rationnelle pour parvenir à des conclusions d'audit fiables et reproductibles dans un processus d'audit systématique

Les preuves d'audit sont vérifiables. Elles s'appuient généralement sur des informations disponibles (norme ISO 19011, §4).

Les qualités d'un bon auditeur sont donc étroitement liées à ces principes.

B. Le profil type auditeur

Afin que la conduite de l'audit se réalise dans les meilleures conditions, l'auditeur idéal se doit d'avoir les traits de personnalité suivants :

- Intégrité, c'est-à-dire l'honnêteté dans la recherche et l'évaluation des preuves factuelles
- Démarche d'écoute active
- Objectivité dans la réception de l'information
- Observation, c'est-à-dire l'attention apportée à l'environnement physique et aux activités associées
- Capacité d'analyse, perspicacité, c'est-à-dire appréhension instinctive et compréhension des situations
- Capacité de synthèse et de décision : application à conduire l'audit sans se laisser distraire de son but (préparation, questions planning) et conclusions fondées sur un raisonnement logique
- Respect de la déontologie, même si les actions entreprises peuvent ne pas toujours être appréciées et parfois donner lieu à un désaccord ou une confrontation
- Diplomatie, en faisant notamment preuve de tact avec les personnes concernées dans la réalisation de l'audit
- Respect des audités, en étant ouvert d'esprit, c'est-à-dire soucieux de prendre en considération des idées ou des points de vue différents
- Empathie, en portant attention sur les effets provoqués par les observations émises et les interactions des personnes en cours d'audit

L'empathie est la faculté à comprendre les situations « de l'intérieur », sans a priori, positif ou négatif

C'est une attitude fondamentale en audit, qui peut être utilisée pour établir un climat de confiance, pour permettre de mieux appréhender les difficultés rencontrées par l'audit, de remonter aux causes de ses problèmes et de mieux les évaluer.

- Tenace, c'est-à-dire persévérants, concentrés sur l'atteinte des objectifs.

L'auditeur ne doit pas s'étonner, s'énerver, il fait parler, il écoute, il assimile, il note et il analyse. Il est là pour comprendre les organisations et les méthodes de travail, non pour chercher des coupables.

L'audit est un outil de management qualité et d'amélioration continue, l'auditeur n'est donc pas un juge : il doit se présenter, présenter l'audit, faire prendre conscience, communiquer, être transparent.

La manière de communiquer fera de l'audit une véritable aide à l'amélioration continue ou une inquisition.

C. Connaissances, compétences et évaluations des auditeurs

Pour que les audits soient réalisés de manière cohérente et systématique, les auditeurs se doivent de connaître et d'appliquer les principes, procédures et méthodes d'audit.

Il convient également que les auditeurs doivent prendre connaissance et comprendre des réglementations, normes et référentiels appliqués par les audités afin de comprendre le champ de l'audit et appliquer les exigences et critères d'audit (norme ISO 19011, §7.2.3.2).

Il n'est pas nécessaire que chaque auditeur de l'équipe d'audit ait les mêmes compétences. La compétence globale de l'équipe doit cependant être suffisante pour que les objectifs de l'audit soient atteints (norme ISO 19011, §7.2.3.3).

Les connaissances et les aptitudes des auditeurs peuvent être acquises par une combinaison des facteurs suivants (norme ISO 19011, §7.2.4) :

- Niveau d'études ou formation formelle
- Expérience acquise à un poste technique, de management ou d'expert, faisant appel aux pratiques de jugement, de prise de décisions et de résolution de problèmes
- Expérience d'audit acquise sous la direction d'un auditeur dans la même discipline.

4. La préparation de l'audit, la collecte de l'information

La phase de préparation à un audit doit permettre d'élaborer un plan.

Pour cela, il faut d'abord déterminer l'objectif, le champ et le référentiel de l'audit.

Afin de relever les points s'appliquant à l'objectif choisi, il est important de relire le référentiel concerné (BPF, ISO, etc...) et l'historique des audits, s'il existe.

L'équipe d'audit est définie en fonction des expériences et formations des auditeurs et un responsable d'audit est désigné.

Le responsable d'audit gère la préparation des documents de travail avec l'équipe, c'est-à-dire le(s) référentiel(s), la revue de l'historique des observations, la grille d'audit. Il répartit ensuite les sujets à auditer au sein de l'équipe.

Une grille d'audit peut être préparée pour noter la liste des vérifications à effectuer, les conditions de conformité possibles, les documents à recueillir pendant l'audit, etc...

Le plan d'audit est alors instauré et doit faire référence à la date, le lieu, le domaine d'application, le référentiel et l'identité des auditeurs.

L'organisation de la journée est alors établie avec en général des horaires fixés à titre indicatif. L'agenda peut être flexible ; au fil de la journée, les horaires sont susceptibles de varier, tout en respectant l'horaire de fin d'audit.

Une fois le plan approuvé, celui-ci est envoyé aux audités pour revue et questions si besoin.

IV. LANCEMENT ET CONDUITE DE L'AUDIT

Un audit débute généralement par une réunion d'ouverture, puis il se déroule selon le plan et se termine par une réunion de clôture.

1. Réunion d'ouverture

Lors de cette réunion sont présents les auditeurs et les audités.

La présence de la direction de l'audité et, le cas échéant, les personnes responsables des processus à auditer est généralement requise.

Cette réunion permet de présenter les participants et les sociétés respectives, de rappeler les objectifs de l'audit et les référentiels utilisés, de faire éventuellement un retour sur un audit précédent, de détailler le déroulement de l'audit et de confirmer le plan d'audit préalablement communiqué.

2. Recueil des informations : entretiens et observations

La conduite de l'audit dépend du type d'audit et du domaine d'application choisi. Les parties décrites ci-après correspondent à des généralités qui peuvent être abordées dans tout audit, notamment un audit système (un audit général de l'ensemble de l'activité). Selon le type et le plan d'audit établi, certains sujets peuvent être approfondis et d'autres non abordés.

Les méthodes de recueil d'informations comprennent l'observation des activités, des entretiens avec le personnel et la revue des documents, y compris les enregistrements.

Après la réunion d'ouverture, une revue des généralités permet de découvrir ou d'actualiser la connaissance de la structure de l'audité.

A. Revue des généralités

Cette revue peut comprendre une présentation des organigrammes qui constitue une information clé pour s'assurer de l'indépendance du département contrôle qualité par rapport à celui de la production. Il convient aussi de vérifier la concordance entre les organigrammes et la réalité.

Un examen des plans des locaux peut permettre de juger de la logique des flux et de l'absence de croisements (et par conséquent la maîtrise du risque de contaminations croisées).

Une revue des autorisations d'ouverture, certifications et autres accréditations du site permet d'instaurer une confiance supplémentaire dans le système qualité car le site a déjà été inspecté par des organismes règlementaires qui ont estimé que le système était maîtrisé.

B. Visite des locaux

Chaque fois que cela est possible, un tour du site ou partie du site peut être effectué en suivant le flux des produits. Toutefois, la visite ne doit pas perturber inutilement les processus opérationnels.

Cette visite est un moyen d'observer l'aspect général des locaux (entretien, adaptation aux besoins, disposition, nettoyage), les tenues du personnel, la cohérence des flux, l'absence d'anomalies notoires en regards des référentiels.

Il s'agit essentiellement d'une observation macroscopique du site et de son activité. A partir des faits remarqués, il est possible d'aller plus en détails et d'investiguer dans la suite de l'audit (revue approfondie des points litigieux, pour vérifier l'ampleur d'une non-conformité détectée).

Il est conseillé de noter les observations, les noms et fonctions des interlocuteurs, les références des documents et équipements examinés.

C. Revue du système Qualité

Il convient de passer en revue la documentation pertinente de l'audit afin de déterminer la conformité du système, sur la base de la documentation disponible, aux critères d'audit.

Si une grille d'audit a été préalablement établie, elle peut alors être suivie et annotée lors de cette revue.

Tout thème inclus dans le référentiel choisi pour l'audit peut être abordé et des preuves de réalisation peuvent être demandées comme pour :

- La libération des matières
- La gestion des écarts, réclamations, rappels de lots
- L'assurance qualité fournisseurs
- Le suivi des inspections, audit qualité interne et externe, système CAPA
- La gestion des modifications ou des changements
- La gestion des qualifications du matériel.

Ci-après seront détaillées la revue du système documentaire et la formation du personnel.

C.1. Système qualité documentaire

Les audités doivent attester qu'un système bien défini existe pour la création, l'approbation, la diffusion, le contrôle, la gestion et l'archivage de la documentation du site.

Les auditeurs doivent s'assurer que les informations contenues dans les documents soient complètes (l'ensemble du contenu prévu est fourni dans le document), correctes (le contenu est conforme à d'autres sources fiables, telles que normes et réglementations), cohérentes (le document est cohérent en lui-même et par rapport aux documents associés) et actualisées (le contenu est mis à jour) (norme 19011, Annexe B.3).

Lors de l'examen d'une procédure, un auditeur peut s'attarder sur le langage utilisé dans la rédaction du document et sa clarté vis-à-vis de l'utilisateur.

Il est possible également de vérifier la bonne application et le bon usage des documents en demandant des preuves de réalisation.

C.2. Formation du personnel

La formation du personnel est un sujet abordé lors des audits.

Lors de la prise de fonction d'un nouvel employé, il est nécessaire de définir sa formation initiale en accord avec les missions qui vont lui être confiées.

Le chapitre 2 des BPF demande à chaque arrivant, de suivre un module de formation sur les BPF et le système qualité mis en place dans l'entreprise ainsi qu'un module sur les règles et pratiques d'hygiène et de sécurité.

Ces formations se terminent par une évaluation pour s'assurer de la bonne compréhension et les enregistrements de formation doivent être conservés.

Chaque employé doit bénéficier d'une fiche individuelle de fonction qu'il doit approuver par signature et dans laquelle sont décrites les tâches qui lui incombent et sa ligne hiérarchique.

Un plan de formation annuel doit être disponible. Disposer d'un programme de formation continue est également une exigence des BPF (BPF, § 2.11).

D. Communication pendant l'audit

Lorsque l'audit comporte plusieurs auditeurs, il est intéressant de régulièrement échanger les informations entre membres de l'équipe, évaluer l'avancement de l'audit et répartir à nouveau les tâches entre les membres si nécessaire (norme ISO 19011, § 6.4.4).

E. Conduite des entretiens

Les entretiens sont une source importante de collecte d'informations.

Ils permettent d'évaluer les comportements personnels et les capacités de communication, de vérifier les informations et de tester les connaissances des employés.

L'auditeur peut s'entretenir avec des personnes dont les activités sont pertinentes par rapport au champ de l'audit.

Il doit cependant respecter certaines règles afin que ces entretiens se déroulent en toute confiance. Les entretiens sont menés de préférence pendant les heures de travail habituelles de la personne interrogée. Ils peuvent débiter par la description du poste de la personne. Pour un entretien efficace, l'auditeur sélectionne attentivement le type de questions posées en fonction des réponses qu'il souhaite entendre (cf. paragraphe III.2.B de cette thèse).

Il est souhaitable que l'entretien se termine par un résumé des résultats de l'entretien avec la personne interrogée et un remerciement pour leur participation et leur coopération.

3. Exploitation et synthèse

A. Constatations d'audit

Tout au long de l'audit, les auditeurs doivent évaluer les preuves d'audit par rapport aux critères prédéfinis pour ainsi obtenir des constatations d'audit.

Une constatation d'audit peut indiquer une conformité ou une non-conformité aux critères d'audit.

Les non-conformités, aussi appelées écarts ou observations, sont les non-satisfactions aux exigences de l'audit. Lorsqu'une non-conformité est détectée, l'auditeur la revoit avec l'audité pour s'assurer de sa compréhension lors de la constatation (norme 19011, §6.4.7).

Lorsque l'auditeur met en évidence un écart par rapport au référentiel et aux critères d'audit, il peut évaluer l'influence de cet écart et déterminer les risques que celui-ci peut représenter pour l'activité. A chaque fois que cela est possible, il s'interroge sur l'origine des non-conformités.

Ceci n'est pas une obligation mais cette démarche s'avère très utile pour aider l'audité à découvrir les causes racines de dysfonctionnement et donc y remédier.

B. Synthèse entre auditeurs

Avant la réunion de clôture, l'équipe d'audit se concerta pour réaliser une revue des constatations d'audit et se mettre d'accord sur les conclusions d'audit. Ils préparent aussi les recommandations si besoin, pour améliorer le SMQ et les activités de l'audité (norme ISO 19011, §6.4.8).

Les conclusions d'audit rassemblent les points positifs observés et les non-conformités au référentiel constatés lors de l'audit. La hiérarchisation des non-conformités peut être réalisée lors de cette synthèse ou elle peut être effectuée au moment de la rédaction du rapport d'audit.

Cette synthèse permet d'obtenir une conclusion commune et cohérente entre les auditeurs.

4. Réunion de clôture

La réunion de clôture permet de communiquer aux audités les premières conclusions de l'audit établies à la suite de la synthèse réalisé entre les auditeurs.

Le responsable de l'équipe d'audit présente les constatations et conclusions de l'audit.

Si les opinions sont divergentes, l'équipe d'audit et les audités discutent des points revus et essaient de lever les malentendus et les incompréhensions avant la fin de l'audit.

L'équipe d'audit remercie les interlocuteurs les ayant reçus lors de l'audit pour leur coopération, annonce le délai d'envoi du rapport écrit de l'audit et demande une réponse avec un plan d'actions dans un délai convenu.

Lors de la rédaction du rapport, il faudra garder une cohérence entre ce qui est dit en réunion de clôture et ce qui sera retranscrit dans le rapport.

V. RESTITUTION APRES L'AUDIT

Un rapport d'audit est ensuite rédigé par les auditeurs, et récapitule l'ensemble des écarts et remarques observés lors de l'audit sur site.

1. Rédaction du rapport d'audit

Le rapport d'audit doit être précis, complet, daté et approuvé par l'équipe d'audit.

Il rappelle les objectifs et le champ de l'audit, le nom des auditeurs et la liste des personnes rencontrées, les constatations et preuves associées puis les conclusions d'audit.

Il se termine par une déclaration de conformité ou non par rapport aux critères fixés (norme ISO 19011, §6.5.1) ainsi qu'une conclusion concernant l'aptitude du site à satisfaire aux objectifs attendus par l'auditeur et aux exigences des BPF.

Les écarts doivent être hiérarchisés avant d'être retranscrits dans le rapport d'audit. La définition des écarts est généralement une adaptation par l'entreprise de celle donnée dans les rapports d'inspection de l'ANSM :

- « Un écart critique est un écart qui a provoqué ou peut entraîner un risque important de fabriquer un produit nocif pour la santé.
- Un écart majeur est un écart non critique mais qui a provoqué ou peut entraîner la fabrication d'un produit non conforme à l'AMM ou qui indique une divergence majeure par rapport aux BPF ou qui indique une divergence majeure par rapport aux termes de l'autorisation de fabrication/importation ou qui indique la non mise en œuvre de procédures satisfaisantes pour la libération des lots ou qui indique la non-exécution de ses obligations légales par la QP.
- Un autre écart est un écart qui ne peut être classé comme critique ou majeur mais qui indique une divergence par rapport aux référentiels en vigueur.

Des écarts non considérés comme majeurs pris isolément, peuvent constituer, une fois cumulés, un regroupement dit écart majeur.

Un écart peut être considéré comme « autre » parce qu'il est jugé mineur ou parce que l'on ne dispose pas de suffisamment d'informations pour le classer comme critique ou majeur. »

Cette hiérarchisation est orientée sur la fabrication du médicament. Les entreprises l'adaptent donc en une définition plus générale :

- Critique : Ecart avec un impact très important sur la qualité des produits, de la prestation ou sur les résultats. Il doit faire l'objet d'actions correctrices immédiates.
- Majeur : Ecart avec un impact significatif possible. Il doit faire l'objet d'une mise en place d'actions correctives et éventuellement d'actions préventives afin d'éviter toute récurrence de la non-conformité.
- Mineur : Ecart concernant un non-respect des référentiels et peuvent avoir un impact sur le système qualité mais sans impact sur la qualité du produit ou de la prestation.
- Recommandation : Correspond à un avis de l'auditeur en vue d'améliorer ou simplifier le système qualité en place.

Une fois approuvé et signé par l'équipe d'audit, le rapport d'audit est diffusé aux audités dans les délais correspondant aux exigences internes des auditeurs et convenus lors de la réunion de clôture.

2. Réponse au rapport d'audit

Une réponse sous forme de plan d'action doit être proposée pour chaque écart noté par les audités suivant le délai, défini lors de la réunion de clôture.

Le modèle de la réponse peut être proposé ou imposé par l'auditeur, si ce dernier n'a pas d'exigence, l'audité peut choisir son format.

Les actions proposées doivent être définies par l'audité avec un délai de mise en œuvre qui devra être respecté et éventuellement un responsable d'action.

Il peut alors être proposé des actions correctrices (visant à corriger le problème rencontré dans l'immédiat), des actions correctives (visant à éliminer la cause d'une non-conformité et à éviter qu'elle ne réapparaisse) et des actions préventives (visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable pour empêcher son apparition).

Les recommandations données par les auditeurs ne requièrent pas nécessairement la mise en place d'actions mais peuvent être inclus dans le processus d'amélioration continue du système de management de l'audité.

Il est de la responsabilité des auditeurs de s'assurer de l'obtention de la réponse au rapport, d'évaluer le plan d'actions, de vérifier qu'une action est faite ou prévue pour chaque non-conformité et de confirmer l'acceptation du plan d'actions ou de demander des précisions si nécessaire.

3. Suivi et clôture de l'audit

L'audit est considéré comme clos lorsque toutes les CAPA ont été mises en place par l'audité.

L'audité informe l'équipe d'audit de l'état d'avancement des actions aux échéances définies.

Le responsable de l'équipe d'audit doit veiller que les actions sont menées à bien à la date annoncée par l'audité et s'assurer de l'efficacité des actions réalisées. Des preuves de réalisation peuvent être demandées à l'audité pour clôturer certains points.

Le suivi des actions et la vérification de la mise en application pourra également se faire lors du prochain audit de suivi.

VI. EXPERIENCE PERSONNELLE

Un audit suit généralement le déroulement décrit ci-dessus quel que soit le type d'audit et le domaine d'application.

Le genre d'informations à recueillir et les points sur lesquels les auditeurs vont se focaliser vont varier en fonction du domaine d'application de l'audit.

Les réunions d'ouverture et de clôture peuvent avoir un caractère moins formel lors d'un audit interne.

Il est intéressant d'illustrer ces propos par des cas concrets. Dans cette dernière partie, il sera présenté mon expérience personnelle au sein de l'entreprise où j'ai terminé mes études.

Eurofins est une entreprise de sous-traitance analytique dans laquelle j'ai réalisé un stage puis une alternance et où je suis actuellement employée.

En tant que prestataire de contrôle analytique, Eurofins est très régulièrement amené à être audité par ses clients (entre trente et quarante audits par an).

Etant un établissement pharmaceutique et respectant donc les BPF, l'entreprise doit également évaluer ses propres prestataires sous forme de questionnaire et d'audit.

J'ai donc pu apprécier depuis deux ans aussi bien le côté auditeur que le côté audité et cette partie sera consacrée au ressenti que j'ai pu avoir pour chacun de ses rôles.

1. Présentation d'Eurofins

A. Le groupe Eurofins

Eurofins a été créé en 1987 à Nantes, par Gilles Martin, pour industrialiser et commercialiser la technologie SNIF-RMN[®], une méthode d'analyse brevetée permettant de vérifier l'origine

et la pureté de nombreux aliments et boissons, dans les cas où les méthodes d'analyses traditionnelles ne réussissent pas à détecter les contrefaçons sophistiquées.

En presque trente ans, le groupe Eurofins est passé d'une start-up de douze employés à un réseau international de plus de 200 laboratoires, employant plus de 20 000 personnes dans trente-six pays (en Europe, aux Etats-Unis, en Asie-Pacifique et en Amérique du Sud). Aujourd'hui, le groupe Eurofins est leader mondial sur le marché du contrôle pharmaceutique, alimentaire et environnemental avec plus de 100 millions de tests par an.

La division Pharma d'Eurofins est une unité de prestation de services en analyse. Elle est constituée de trente-deux laboratoires GMP dans le monde.

En Europe, les laboratoires sont organisés en centres de compétences (figure 7) en fonction de l'expertise dont ils disposent pour un type d'analyse. Mais, cela ne signifie pas qu'un laboratoire ne réalise que des analyses pour lesquelles il est désigné centre de compétence. Ainsi, à titre d'exemple, à Paris, il peut être effectué des analyses de métaux alors que le centre de compétence est au Danemark.



Figure 7 : Centres de compétences en Europe

B. Eurofins Pharma Quality Control (EPQC)

EPQC correspond à la division pharmaceutique d'Eurofins en France.

Il est aujourd'hui composé de trois sites en France et peut réaliser des analyses sur les matières premières et les produits finis :

- Site des Ulis (91)
 - o Analyses de matières premières, de produits finis, d'articles de conditionnement et de produits cosmétiques
 - o Développement et validation de méthodes
 - o Etudes de stabilité (stockage)
 - o Logistique clinique
- Site de Sainte Croix en Plaine (68)
 - o Analyses microbiologiques
- Site de Lentilly (69)
 - o Microbiologie moléculaire
 - o Prélèvements et analyses des utilités (gaz, eau)
 - o Conditionnements primaire, secondaire et étiquetage

Pour ces prestations, il arrive régulièrement de recevoir les clients en audit sur une ou deux journées. Comme vu précédemment dans cette thèse, il est de leur responsabilité d'évaluer leur sous-traitant, Eurofins dans ce cas précis, conformément aux exigences BPF.

2. En tant qu'audit

A. Audit client

Recevant des demandes d'audits par ses clients, Eurofins est très souvent amené à se préparer à recevoir les clients sur site.

Après l'établissement d'une date et la réception du planning de l'audit, leur venue est donc organisée en préparant un dossier d'analyse permettant de suivre le flux des échantillons depuis leur réception sur le site d'Eurofins jusqu'à la validation du certificat d'analyse.

Il est également mis à leur disposition les différentes certifications du site, l'organigramme et la liste des procédures applicables. Une présentation de la société et du système qualité est préparée en vue de la réunion d'ouverture.

A.1. Audit de sélection, d'agrément ou de suivi

Les plannings d'audit des clients respectent le déroulement général d'un audit comme vu précédemment avec une réunion d'ouverture, une visite des locaux, une revue documentaire puis une réunion de clôture.

Lors de la réunion d'ouverture, chaque participant se présente, puis la partie auditée présente la société et précise des points sur le système qualité mis en place à l'aide d'un Powerpoint.

La partie auditée Eurofins est généralement représentée par la *Qualified Person* (QP) (Pharmacien responsable), les responsables des départements concernés par l'activité du client (analyse de matières premières, produits finis, supply chain, stabilités), et un représentant du département Assurance Qualité.

La visite des locaux suit le flux de l'échantillon avec une attention plus particulière portée sur certaines étapes en fonction de l'activité auditée (dépendant de la prestation confiée par le client auditeur).

Chaque étape est décrite et expliquée aux auditeurs par le responsable de département concerné ou son back-up s'il n'est pas disponible.

Le dossier d'analyse préparé en amont permet d'illustrer les étapes du flux et de montrer la traçabilité qu'Eurofins a mis en place pour chacune d'elles.

Pour les audits d'agrément, il n'existe pas de dossier d'analyse pour le client ; un dossier spécimen lui est alors montré mais il ne peut pas lui être présenté un dossier d'un autre client pour des raisons de confidentialité.

Il arrive que le client demande à examiner des dossiers particuliers. Cette demande est généralement faite à la fin de la réunion d'ouverture, cela leur permet de s'assurer que le système d'archivage est efficace et que le dossier peut être sorti rapidement.

Lors de la visite, en plus du flux, différents thèmes peuvent être abordés comme la métrologie, la gestion des températures, la gestion des réactifs, la gestion de la verrerie, etc... Le représentant de l'Assurance Qualité reste présent tout au long de la visite pour répondre à ces questions.

Il est recommandé aux personnes participant à l'audit, de répondre aux questions des auditeurs par des réponses fermées pour éviter les mauvaises interprétations et des explications alambiquées qui peuvent porter à confusion.

En effet, les techniciens qui peuvent être interrogés sur leur analyse au cours de la visite, sont des experts dans leur domaine et peuvent rapidement avoir une discussion très technique pouvant troubler l'auditeur si celui-ci n'est pas lui-même un expert technique.

Le but n'est pas de cacher des informations mais de donner simplement la réponse en accord au besoin de l'auditeur.

Lorsqu'une réponse n'est pas certaine, il est préférable de noter la question et d'y répondre lors de la revue documentaire en vérifiant dans les procédures en vigueur (par exemple des questions sur des périodicités d'action, le détail des actions effectuées lors d'une maintenance préventive sur un équipement, etc...).

Au cours de la visite, il peut être observé par les auditeurs des déviations par rapport aux BPF ou aux procédures internes.

Ces observations peuvent être discutées ou reprises en tant qu'écart lors de la réunion de clôture.

A la suite de la visite et d'une pause repas, la documentation est revue.

En premier lieu, les auditeurs souhaitent habituellement parcourir des documents généraux tels que la procédure des procédures (correspondant à la gestion documentaire) ou le manuel qualité.

Puis sont généralement revus par les auditeurs, un dossier d'analyse, un dossier de formation d'un membre du personnel et un dossier d'équipement avec les procédures associées à ces domaines.

Les auditeurs demandent très régulièrement à prendre connaissance de la procédure de gestion des déviations et des résultats *Out-of-Specification* (OOS) (résultats hors spécifications).

La validation de nettoyage est un sujet régulièrement abordé également, ainsi que la gestion des fournisseurs, la veille réglementaire des référentiels.

Les thèmes abordés sont en accord avec la réglementation et évoluent avec celle-ci.

J'ai pu constater que des sujets « en vogue » peuvent être abordés systématiquement à chaque audit pendant une période donnée, suite notamment à un changement de la réglementation ou des focalisations des inspections ANSM.

Ce fut le cas, en 2015 avec la gestion des fournisseurs. Ce sujet était régulièrement abordé chez les clients d'Eurofins lors de leurs inspections par l'ANSM [9], ce qui a entraîné une demande systématique de vérifier la mise en place de la gestion des fournisseurs au sein de leur sous-traitant tel qu'Eurofins.

Aujourd'hui, le sujet est toujours abordé mais moins approfondi par l'auditeur.

Il en fut de même pour la gestion du risque en 2016.

La Data Integrity est un sujet prédominant depuis un an.

A chaque audit, les auditeurs souhaitent voir le *Validation Master Plan* des systèmes informatisés et connaître la stratégie d'Eurofins sur la gestion des audit trails.

Les audits peuvent vraiment différer en fonction du type d'auditeur : en effet, l'audit est bien plus intéressant pour les deux parties lorsqu'il s'agit d'un audit ouvert où l'on recherche une amélioration du système. Les auditeurs échangent et conseillent sur leurs propres gestions ou font signifier lorsque le système est satisfaisant chez Eurofins et sont intéressés pour le mettre en place sur leur propre site.

D'autres, au contraire, viennent dans l'optique de chercher les erreurs et ne focalisent que sur ce sujet tout au long de l'audit. Ce type d'audit n'est pas constructif, ni intéressant pour les deux parties. Il ne s'inscrit pas dans une perspective d'amélioration mais d'accusation.

A la suite de la revue documentaire, les auditeurs se réunissent entre eux pour discuter sur les points forts et faibles vus durant la journée.

S'ensuit la réunion de clôture où ces points sont justement présentés et discutés avec Eurofins.

Les rapports d'audit sont reçus en général un mois après et Eurofins se doit t d'y répondre avec un plan d'actions dans le délai convenu en réunion de clôture.

A.2. Audit pour cause

Récemment, Eurofins a reçu un client lors d'un audit pour cause faisant suite à une succession d'erreurs survenues dans un court temps sur le site des Ulis.

La préparation de cet audit a été complètement différente de celle précédemment décrite.

Les auditeurs étaient cinq et souhaitaient, d'après leur plan d'audit, se séparer en deux groupes afin que les deux sujets en litige puissent être abordés, chacun avec des experts dans leur domaine.

La stratégie de préparation a donc été de créer deux groupes de travail qui interagiraient avec les audités.

Les actions mises en place après les investigations ont été revues et les preuves documentées ont été préparées pour être rapidement montrées aux auditeurs.

La réunion d'ouverture a permis de présenter les causes pour lesquelles l'audit avait lieu puis les équipes se sont séparées pour répondre aux questions des auditeurs.

La réunion de clôture de l'audit permettait de déterminer l'avenir de la collaboration. Les auditeurs ont donc décidé de continuer de travailler avec Eurofins.

B. Audit interne

Etant établissement pharmaceutique, Eurofins se doit d'effectuer des audits internes de son système qualité.

Le choix a été fait d'auditer les trois sites français entre eux, par des personnes habilitées selon les procédures internes.

Cela signifie qu'un représentant de la qualité du site des Ulis peut aller auditer le site de Lentilly, le site de Lentilly peut aller auditer le site de Sainte-Croix en Plaine, et la responsable qualité du site de Sainte Croix en Plaine peut aller auditer le site des Ulis.

L'audit se focalise sur trois-quatre chapitres des BPF préalablement déterminés dans le planning d'audit de manière à ce que tous les chapitres des BPF soient revus tous les trois ans sur chaque site.

En septembre 2018, la responsable du site de Sainte-Croix en Plaine est venue réaliser l'audit sur le site des Ulis.

Les chapitres sélectionnés étaient les chapitres 6 (contrôle de la qualité), 7 (activités externalisées) et 8 (réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments) ainsi que l'annexe 15 (qualification et validation).

Le ressenti d'un audit interne en tant qu'audit est différent d'un audit client.

L'ambiance est beaucoup plus décontractée. Les deux parties évoluent dans un climat de confiance.

L'audit se réalise entre l'auditeur et un représentant de la qualité du site audité.

Lors de la réunion d'ouverture sont rappelés les chapitres des BPF qui doivent être abordés au cours de l'audit.

Une visite des locaux suivant le flux est également réalisée pour s'assurer que les changements survenus depuis le dernier audit n'altèrent pas le respect des BPF.

La revue documentaire se focalise alors sur chaque point énoncé dans les chapitres. Le système de management de la qualité général est le même sur les trois sites, mais il est adapté différemment selon les activités.

C'est dans cet esprit qu'il est intéressant d'avoir un œil extérieur au site mais faisant tout de même partie de la société. Les interprétations des BPF peuvent également être discutées à ce moment-là.

L'audit interne a donc pour objectif l'amélioration continue envers les BPF mais aussi au fur et à mesure des échanges, tous les sites d'un point de vue qualité.

3. En tant qu'auditeur

A. Audit externe

Ma première mission de stage à mon arrivée chez Eurofins en 2016, fut la gestion des prestataires.

Selon les BPF, les prestataires doivent régulièrement être évalués. La procédure d'Eurofins indique que les prestataires identifiés comme les plus critiques d'après leur évaluation du risque doivent être audités tous les trois ans sur leur site.

J'ai donc pu participer à des audits chez certains prestataires de service d'Eurofins.

Après avoir contacté le prestataire et convenu d'une date, un plan d'audit est envoyé suivant le template ci-dessous (figure 8).



AUDIT

Plan D'Audit

Auditeurs :

Personne(s) et entreprise auditée(s) :

Contexte : Audit réglementaire fournisseur : Evaluation du système qualité

Durée :

Planning :

1. Réunion d'ouverture : Présentation de l'entreprise, organisation, agréments/certifications

2. Visite des locaux

3. Revue documentaire

Liste non exhaustive :

- Manuel Qualité
- Organigramme
- Formation du personnel, qualification, évaluation
- Gestion des anomalies
- Gestion des réclamations
- Systèmes informatiques
- Gestion des températures
- Audits internes

4. Quality agreement/Cahier des charges avec Eurofins Pharma Quality Control

5. Réunion de clôture et conclusion

Figure 8 : Template Plan d'audit prestataire

Lors de mon stage, j'étais présente à ces audits en qualité d'observatrice, au fil desquels je posais de plus en plus de questions comme je pouvais l'observer lors des audits clients sur le site d'Eurofins.

Après l'audit, un rapport d'audit est rédigé et envoyé au prestataire pour lequel Eurofins attend un plan d'action.

Je me suis alors retrouvée face à deux difficultés lors de ces audits.

Tout d'abord, j'ai trouvé difficile de poser des questions pertinentes pour comprendre les flux tout en notant en même temps les réponses et demander systématiquement des preuves de réalisation.

C'est un point qui s'améliore au fil des audits ; il est vrai qu'au début, les réponses données par les audités étaient satisfaisantes et me suffisaient mais de plus en plus je demande des preuves de réalisation.

Le deuxième point est la difficulté à formuler des écarts et observations à l'audité.

En réunion de clôture, après avoir exprimé les points positifs constatés au cours de l'audit, il est difficile de formuler les points négatifs afin que ceux-ci soient compris de manière constructive et non rejetés par les audités.

De même que pour le premier point, j'ai pris de l'assurance et la pratique améliore cet embarras.

A la suite des audits, un rapport d'audit est rédigé, signé et envoyé aux audités.

A ce rapport, les audités doivent envoyer une réponse sous un mois. Ces réponses sont évaluées pour s'assurer que les actions mises en œuvre correspondaient aux écarts.

B. Audit interne

Dans le même principe que décrit dans le paragraphe II.1.A, j'ai effectué un audit interne en tant qu'auditeur sur le site de Lentilly en octobre 2018.

Les chapitres concernés par cet audit étaient les chapitres 1 (système qualité pharmaceutique), 2 (personnel), 9 (auto-inspections), et la ligne directrice (LD) 13 (fabrication des médicaments expérimentaux).

Après une présentation de l'activité réalisée sur ce site, une visite a été réalisée.

Pour vérifier la bonne application des différents chapitres cités, diverses questions ont été préparées.

Pour le chapitre 1 : le site étant une acquisition récente du groupe, il n'utilise pas encore les mêmes logiciels de gestion documentaire. Il fallait donc se demander quel était leur mode de

gestion des documents qualité, comment étaient gérées les prises de connaissance et les revues périodiques.

Pour le chapitre 2 : il a été demandé de revoir des dossiers du personnel ainsi que la procédure des formations pour s'assurer que ce processus était en harmonie avec les procédures internes groupe et les BPF.

Pour le chapitre 9 : ce chapitre est rapide à revoir car cela correspond aux auto-inspections, action se déroulant lors de l'audit interne. Il a quand même été intéressant de voir comment le site gère les CAPA mises en place suite aux audits.

Pour la LD 13 : cette ligne directrice s'applique spécifiquement à l'activité de ce site, il a donc été vérifié que les spécificités de la fabrication des médicaments expérimentaux sont bien intégrées au système qualité en place.

La discussion était ouverte et basée sur l'échange des pratiques entre les sites, le but étant d'arriver à une harmonisation des procédures générales.

A la suite de cet audit, un rapport a été rédigé pour lequel le site de Lentilly a un mois pour proposer son plan d'action.

C. Audit Flash

Sur le site des Ulis sont également réalisés des audit ponctuels, appelés « audits flashes » sur les différentes activités du laboratoire. Ce sont des audits réalisés par le service Qualité de manière imprévue.

Ils permettent de vérifier et de s'assurer de la bonne application des procédures internes et/ou de suivre l'efficacité de certaines CAPA mises en place depuis quelques semaines ou mois.

Ce type d'audit s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue.

Il permet également un échange avec le laboratoire en vue de mettre en place des actions préventives.

Le compte rendu de l'audit flash est communiqué aux responsables de service/département.

La difficulté pour ces trois types d'audits en tant qu'auditeur réside pour moi, dans l'expression des observations, le nuancement des propos et des questionnements de façon à ne pas inquisitionner les personnes auditées mais travailler ensemble pour s'améliorer.

CONCLUSION

La réglementation applicable à l'industrie pharmaceutique identifie l'audit comme élément indispensable du système d'assurance qualité. Son intérêt réside dans l'amélioration continue du système en déterminant les écarts existants entre les exigences et la réalité pour permettre la mise en place d'actions venant à faire disparaître ou diminuer ces écarts.

D'une part, les audits internes ont pour objectif d'évaluer l'état actuel au sein de son établissement afin de pouvoir faire évoluer si nécessaire, le système qualité en place pour être à la fois en adéquation avec les exigences BPF et les procédures internes.

D'autre part, les audits externes permettent de sélectionner, évaluer et s'assurer de la qualité de services des sous-traitants.

Le déroulement d'un audit reste relativement universel quel que soit le genre d'audit réalisé ; il s'adapte au type et au champ de l'audit.

Afin que l'audit soit un outil de management efficace et fiable, les auditeurs doivent respecter des principes de déontologie, d'impartialité et d'indépendance.

Ils doivent être sensibilisés aux techniques de l'audit et à ces principes.

La communication, l'écoute et la relation auditeur/audité sont des aspects primordiaux qu'il ne faut pas négliger pour que l'audit soit profitable.

La pratique de l'audit dans le temps permet de le rendre plus constructif et plus efficace pour chaque personne qui y est impliquée.

C'est un examen où les deux parties peuvent progresser en étant bienveillant et ouvert d'esprit.

A noter que cette thèse n'a pas traité des inspections réalisées par les autorités de santé telles que l'ANSM ou la FDA. Toutefois, ces inspections peuvent s'apparenter aux audits en termes de déroulement, d'aspects relationnels et de communication entre les différents acteurs.

Elles diffèrent par l'organisation, car la communication d'une date et d'un plan d'audit n'est pas systématique, et surtout par l'objectif car le but des inspections est d'obtenir une autorisation d'ouverture, une AMM ou bien de conserver ces autorisations déjà octroyées par les autorités de santé.

En France, c'est l'ANSM qui est responsable des inspections pour tous les médicaments et les produits de santé. Cela s'applique tout au long du cycle de vie de ces produits, depuis les matières premières, les essais cliniques jusqu'aux systèmes de vigilance.

L'inspection vise à garantir la conformité des pratiques au sein d'un établissement pharmaceutique par rapport aux bonnes pratiques ou aux référentiels en vigueur pour une activité, un produit ou un essai clinique ou non-clinique.

Elle peut également avoir lieu à la suite du signalement d'un défaut qualité, d'un incident ou d'un événement particulièrement significatif et ainsi mener des investigations techniques pour comprendre et prendre la décision de suspension d'une activité à l'origine d'un risque.

D'autres autorités peuvent être amenées à réaliser des inspections, comme la Food and Drug Administration (FDA) qui envoie des inspecteurs attitrés à l'étranger dans toutes les industries pharmaceutiques où sont fabriqués des produits à destination du marché américain.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *Code de la santé publique - Article L5111-1*, vol. L5111-1. .
- [2] « Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/3). [Consulté le: 26-août-2018].
- [3] « Audit Interne ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.qualiteonline.com/dossier-3-audit-interne.html>. [Consulté le: 04-sept-2018].
- [4] « La norme NF EN ISO 19011, lignes directrices pour l’audit de système de management, disponible en français », *AFNOR Normalisation*, 25-janv-2012. .
- [5] « Bonnes pratiques de distribution en gros - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros/(offset)/6). [Consulté le: 01-sept-2018].
- [6] « ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr:term:3.13.7>. [Consulté le: 03-nov-2018].
- [7] L. A. du texte Collins et G. A. du texte Valin, *Audit et contrôle interne : principes, objectifs et pratiques (2 éd.) / Lionel Collins,... Gérard Valin,...* 1979.
- [8] P. Weber, « 5M : recherche de causes », *L’amélioration continue*, 05-août-2010. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameliorationcontinue.fr/outil-5m/>. [Consulté le: 16-sept-2018].
- [9] « Principaux points soulevés en inspection BPF », p. 15.