



**HAL**  
open science

## La revue annuelle qualité produit appliquée à un site de production de médicaments vétérinaires

Jade Bessaa

► **To cite this version:**

Jade Bessaa. La revue annuelle qualité produit appliquée à un site de production de médicaments vétérinaires. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02414273

**HAL Id: dumas-02414273**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02414273>**

Submitted on 16 Dec 2019

**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.

# THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 16 DÉCEMBRE 2019

PAR

Madame BESSAA Jade

Née le 05/08/1994 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

## TITRE :

LA REVUE ANNUELLE QUALITÉ PRODUIT  
APPLIQUÉE À UN SITE DE PRODUCTION DE  
MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

## JURY :

Président du jury : M. David BERGE-LEFRANC

Directeur de thèse : M. Pascal PRINDERRE

Membres : M. Jérôme LORET  
Mme Marion GAUDIN

## ADMINISTRATION

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-  
INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe  
PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT, M. Hervé  
KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET  
BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE,  
PHARMACOTECHNIE  
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE  
ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI

Mme Odile RIMET-GASPARINI

Mme Pascale BARBIER

M. François DEVRED

Mme Manon CARRE

M. Gilles BREUZARD

Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET  
BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA

Mme Véronique REY-  
BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE,  
PHARMACOTECHNIE  
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE  
ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE

M. Emmanuel CAUTURE

Mme Véronique ANDRIEU

Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

### **A.H.U.**

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

### **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

### **DEPARTEMENT BIOLOGIE** **PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe  
CHARPIOT

### **PROFESSEURS**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE,  
MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-  
GEORGE

Mme Laurence CAMOIN-JAU

Mme Florence SABATIER-  
MALATERRE

Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN

M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

### **MAITRES DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE,  
MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-  
RAHMANI

M. Thierry AUGIER

M. Edouard LAMY

Mme Alexandrine BERTAUD

Mme Claire CERINI

Mme Edwige TELLIER

M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER

M. Romaric LACROIX

Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET

M. Michel DE MEO

Mme Anne DAVIN-REGLI

Mme Véronique ROUX

M. Fadi BITTAR

Mme Isabelle PAGNIER

Mme Sophie EDOUARD

M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO

M. Aurélien DUMETRE

Mme Magali CASANOVA

Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine  
LOUHMEAU

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

**DEPARTEMENT CHIMIE**  
**PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice  
VANELLE

## **PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE,  
QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION  
DES RISQUES ET NUISANCES  
TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET  
STRUCTURALE – CHIMIE  
THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT

M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE  
PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE

M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE,  
ETHNOPHARMACOLOGIE,  
HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

## **MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE,  
BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL

Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE,  
QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT

M. Alain NICOLAY

Mme Estelle WOLFF

Mme Elise LOMBARD

Mme Camille DESGROUAS



CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION  
DES RISQUES ET NUISANCES  
TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Sandrine FRANCO-  
ALIBERT

Mme Caroline DUCROS

M. Marc MONTANA

Mme Manon ROCHE

CHIMIE ORGANIQUE  
PHARMACEUTIQUE

M. Armand GELLIS

M. Christophe CURTI

HYDROLOGIE

Mme Julie BROGGI

M. Nicolas PRIMAS

M. Cédric SPITZ

M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE,  
ETHNOPHARMACOLOGIE,  
HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS

Mme Valérie MAHIOU-LEDDET

Mme Sok Siya BUN

Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE  
ASSOCIES A TEMPS PARTIEL  
(M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE,  
QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION  
DES RISQUES ET NUISANCES  
TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ECONOMIE DE LA  
PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE,  
PHARMACOECONOMIE

Mme Félicia FERRERA

ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE  
OFFICINALE, DROIT ET  
COMMUNICATION  
PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE  
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE,  
QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Mathieu CERINO

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE

M. Charles DESMARCHELIER

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT  
ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin  
GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Diane BRAGUER

M. Stéphane HONORÉ

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE  
L'ENVIRONNEMENT

Mme Frédérique GRIMALDI

### **MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE

Mme Ahlem BOUHLEL

M. Philippe GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET

Mme Emmanuelle MANOS-  
SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET  
PHARMACOCINETIQUE

M. Joseph CICCOLINI

Mme Raphaëlle FANCIULLINO

Mme Florence GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET  
PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD

Mme Caroline SOLAS-  
CHESNEAU

Mme Marie-Anne ESTEVE

### **A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD

PHARMACOCINETIQUE

Mme Nadège NEANT

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

« 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. »

# REMERCIEMENTS

Je tiens, tout d'abord, à remercier, les membres de mon jury. Monsieur Pascal Prinderre pour avoir accepté de diriger ma thèse et participer à la relecture et à l'amélioration de celle-ci.

M. David BERGE-LEFRANC pour avoir accepté de donner son avis sur mon travail et d'être le président de mon jury.

Je remercie l'équipe pédagogique de la faculté de pharmacie ainsi que du master CQAQMV, pour avoir assuré la partie théorique de mon cursus universitaire, ainsi que mes différents maîtres de stage qui grâce à leurs expériences et connaissances m'ont permis d'évoluer dans le domaine de la Qualité.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur Jérôme Loret et Madame Marion Gaudin, qui m'ont accompagné tout au long de mon stage de fin d'études, et guidé dans la rédaction de ma thèse.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux professionnels avec qui j'ai collaboré et échangé tout au long de mes 6 années d'études pharmaceutiques, qui grâce à leur savoir et compétences, m'ont permis de m'enrichir professionnellement et humainement.

Pour finir, je remercie ma famille et mon entourage proche pour leur amour, soutien et encouragements constants tout au long de mes études, me permettant aujourd'hui de réaliser ma thèse d'exercice.

Maman, tu es la personne qui m'a toujours guidée et qui me soutient à chaque instant. Tu es mon modèle, toute ma vie. Ton amour perpétuel et ton aveugle confiance en moi constituent ma force au quotidien. Je t'aime.

Papa, tu es mon pilier, sans toi je n'aurai jamais pu devenir la personne que je suis. Tu es le meilleur des pères, je l'ai toujours dit. Je te remercie pour ton amour inconditionnel et ton immense générosité. Je t'aime.

Ma sœur, Coren, sans toi ma vie n'aurait pas été la même. Tu es ma meilleure amie, ma conseillère et ma confidente. Notre relation est tellement fusionnelle qu'elle rime avec disputes et moments de complicité. Tu es mon double, toi = moi. Je t'aime.

Mes amis les plus fidèles, mes animaux que j'aime. Mon Didou, ma Pépite, ma Blackiou et bien évidemment Titi mon pigeon.

Tata Nadia et Tonton Patrice, vous êtes des personnes exceptionnelles. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté jusqu'à présent que ce soit des souvenirs inoubliables, des conseils et surtout des meubles qui m'ont aidé à faire le grand saut vers l'indépendance. Je vous aime.

Tata Malika et Tonton Bouba, vous êtes des personnes en or. Je vous remercie pour votre soutien et vos précieux conseils. Nos moments en famille, nos fous rires et nos moments de partage sont mes plus beaux souvenirs avec vous. Je vous aime.

Mes amies, avec qui j'ai passé des moments insolites, des moments de stress et des moments de joie.

Sophia, mon amie depuis maintenant 14 ans, et l'on se connaît parfaitement. Du collègue à aujourd'hui il s'en est passé des choses. Que ce soit notre gâteau raté sans levure, ces discussions répétitives sur notre vie sentimentale dans la voiture, les randonnées « objectifs » ainsi que nos fous rires et moments de détresse pendant les révisions si tu vois ce que je veux dire. J'espère que notre amitié durera le plus longtemps possible Fatou !

Claire, tu es l'une de mes plus belles rencontres de ces années pharma. Tu es vraiment une personne avec un grand cœur, qui aime donner et partager (merci pour toutes ces fiches révision partagées ainsi que le petit séjour chez toi). Tu as une famille géniale et pleine d'humilité ! Ne change pas et surtout j'espère que notre amitié se poursuivra encore longtemps !

Léa, mon acolyte d'industrie à la chevelure de rêve, on a surmonté nos moments de doutes et de stress ensemble. Nous nous sommes souvent conseillées, notamment pour notre vie sentimentale et surtout pour la thèse. Nous allons enfin terminer ces dernières années d'études et j'espère que l'on perpétuera notre amitié malgré la distance.

Sandra, je t'ai rencontré durant mon stage en industrie de 5<sup>ème</sup> année et je suis tellement heureuse de te connaître. Tu es une fille en or qui partage les mêmes principes et valeurs que moi. Tu as toujours eu les bons mots pour me remonter le moral et me faire rire. Nos réunions au bureau tous les matins, notre jour de jeûne en plein été, nos soirées au Nippon et surtout tes « Jaaaaade » sont mes plus beaux souvenirs avec toi.

Reine, mon acolyte du LDA, nos soirées au restaurant ne nous ont pas aidés avec la balance mais cela nous a permis de s'aider l'une et l'autre dans nos choix. Tu es une personne de confiance et sur qui je peux compter ! Et malgré mon départ à Grenoble, Toulouse et maintenant Lyon nous avons su faire en sorte que notre amitié reste intacte.



# GLOSSAIRE

**5M** : Matière, Milieu, Main d'œuvre, Matériel, Méthode

**5S** : Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke

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

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANMV** : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

**ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

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

**APR** : Annual Product Review

**BPD** : Bonnes Pratiques de Documentation

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**CAPA** : Corrective Action and Preventive Action (Actions corrective et préventive)

**CFR** : Code of Federal Regulations (Code des règlements fédéraux)

**CQ** : Contrôle Qualité

**DGAT** : Dénombrement des germes aérobies totaux

**DMLT** : Dénombrement des moisissures et levures totales

**EMA** : European Medicines Agency

**ERP** : Enterprise Resource Planning

**FDA** : Food and Drug Administration

**ICH** : International Conference on Harmonization

**IPC** : In Process Controls (Contrôles en cours de fabrication)

**ISO** : International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation)

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

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OOS** : Out Of Specification (Hors specification)

**OOT** : Out Of Trend (Hors tendance)

**PDCA** : Plan, Do, Check, Act (Roue de Deming)

**PDVS** : Plan Directeur de Validation du Site

**PQR** : Product Quality Review

**QA** : Lot accepté

**QOQCCP**: Qui, Quoi, Où, Comment, Combien, Pourquoi

**RECL** : Reclassed (lot retraité)

**REJ** : Rejected (lot rejeté)

**REST** : Restricted (Libéré avec des restrictions)

**RQP** : Revue Qualité Produit

**SMQ** : Système de Management de la Qualité

**TSA – ASR** : Anaérobie Sulfite-Réducteur, (bactérie se multipliant en l'absence d'air)

**TSA** : Gélose tryptone soja

**Utilité** : Fluide énergétique distribué à plusieurs lignes de production permettant d'alimenter les procédés industriels grâce à des systèmes de pompage (vapeur, air comprimée,...)

# LISTE DES FIGURES

**Figure 1 :** Déperdition de la qualité d'un produit

**Figure 2 :** Les objectifs de la qualité sur les clients et l'entreprise

**Figure 3 :** Schéma représentant l'approche processus

**Figure 4 :** Modèle d'un système de management de la qualité basé sur les processus

**Figure 5 :** Roue de Deming

**Figure 6 :** Démarche de certification

**Figure 7 :** La pyramide documentaire

**Figure 8 :** Les 3 enjeux de la qualité

**Figure 9 :** L'arbre des causes

**Figure 10 :** Les 5 pourquoi

**Figure 11 :** Les 5S

**Figure 12 :** Dispersion totale d'un procédé

**Figure 13 :** Les 17 thèmes clés abordés dans la revue qualité produit

**Figure 14 :** Graphique représentant le nombre de produits fabriqués selon les formats

**Figure 15 :** Graphique représentant les lots libérés

**Figure 16 :** Répartition des déviations selon les 5M

**Figure 17 :** Répartition des déviations selon les secteurs émetteurs

**Figure 18 :** Courbe d'un procédé capable et centré

**Figure 19 :** Mise en forme des résultats de capabilité dans Capver

**Figure 20 :** Courbe de tendance de la teneur en eau des lots vrac

**Figure 21 :** Courbe de tendance du titre en principe actif A des lots vrac

**Figure 22 :** Courbe de tendance du titre en principe actif B des lots vrac

**Figure 23 :** Courbe de tendance de la teneur en eau des lots répartis

**Figure 24 :** Courbe de tendance du titre en principe actif B des lots répartis

**Figure 25 :** Graphique représentant le nombre de demandes de changement en fonction de l'année de passage en routine

**Figure 26 :** Graphique représentant le nombre de demandes de changement clôturées en fonction de l'année de passage en routine

**Figure 27 :** Diagramme représentant le pourcentage de réclamations selon le motif

**Figure 28 :** Diagramme représentant le pourcentage de réclamations selon le pays émetteur

# LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1 :** Tableau de cotation du risque

**Tableau 2 :** Composition du produit

**Tableau 3 :** Bilan quantitatif des lots selon leur statut et leur stade

**Tableau 4 :** Tableau de comparaison des capacités du procédé de fabrication des pipettes de produit X

**Tableau 5 :** Tableau regroupant les résultats des analyses de tendance réalisées

**Tableau 6 :** Tableau regroupant les études de stabilité réalisées pendant la période de la revue

**Tableau 7 :** Tableau récapitulatif des tests microbiologiques réalisés et les résultats associés

**Tableau 8 :** Nombre de cas d'évènements indésirables et nombre d'animaux/humains affectés par ces évènements

**Tableau 9 :** Nombre de cas pour manque d'efficacité et nombre d'animaux/humains affectés par le manque d'efficacité

# TABLE DES MATIERES

<b>Introduction</b>	<b>26</b>
I. La qualité en industrie	28
A. Définition de la qualité	28
B. La non-qualité (1)	28
C. Les différentes approches qualité	29
1. Le système de management de la qualité	30
a) Le management selon une approche processus	32
b) L'amélioration continue par la dynamique PDCA (28)	34
2. L'assurance qualité (5)	36
a) La certification	37
b) Le pharmacien responsable : un rôle fondamental pour l'assurance qualité	38
3. Le contrôle qualité (10)	40
D. Le système documentaire	41
1. Le manuel qualité	42
a) La politique qualité (24)	42
2. Les processus	43
3. Les procédures	43
4. Les instructions de travail	43
5. Les formulaires et enregistrements	43
E. Les référentiels et normes qualité	44
1. Les agences réglementant l'industrie pharmaceutique	44

a)	L'EMA (13)	44
b)	L'ANSM (17)	44
c)	L'ANMV (20)	45
d)	La FDA (9)	45
e)	L'OMS	46
2.	Les différentes réglementations	46
a)	Les Bonnes Pratiques de Fabrication	46
b)	Les lignes directrices ICH (2)	47
c)	Les normes ISO (22)	48
d)	Le Code de la Santé Publique	48
e)	La Pharmacopée Européenne	49
F.	Les outils qualité	49
1.	Analyse de la situation	50
a)	Le risque qualité	50
b)	L'analyse de risque	50
2.	Maitrise de la situation	54
a)	Les 5S	55
3.	Pilotage de la situation (18)	56
a)	Le tableau de bord	57
b)	Le reporting	57
c)	Le management de projet	57
II.	La revue annuelle qualité produit	58
A.	Historique	58

B.	Définitions issues de la réglementation	60
1.	La RQP selon les BPF	60
2.	La RQP selon l'ICH Q7a	62
C.	Les objectifs de la revue qualité produit	63
D.	Les acteurs impliqués dans la revue qualité produit	63
1.	L'assurance qualité produit	63
a)	Missions du pharmacien assurance qualité produit	64
2.	Les acteurs supports	65
E.	La maîtrise statistique des procédés au centre de la revue qualité produit	66
1.	Que disent les BPF ?	66
2.	Quand utiliser l'analyse de capabilité des procédés ?	66
3.	Les causes de dispersion	66
4.	Les étapes de mise sous contrôle statistique du procédé	67
5.	Les indicateurs de capabilité simples	68
a)	Indice de capabilité machine Cm	69
b)	Indice de capabilité de processus Cp	69
c)	Indice de performance processus Pp	69
6.	Indicateurs de capabilité centrés	70
7.	Comparaison des capabilités simples et centrées	70
8.	Contrôle statistique du processus : décider des actions	71
III.	Application de la revue qualité produit à une forme pharmaceutique vétérinaire	72
A.	Boehringer Ingelheim Animal Health	72
1.	L'industrie pharmaceutique vétérinaire (19)	72



2.	Le groupe Boehringer Ingelheim (21)	72
3.	Les différentes gammes de produits de Boehringer Ingelheim Animal Health	73
B.	Préparation de la revue	73
1.	But et champ d'application de la revue annuelle qualité	73
2.	Fréquence de la revue	74
3.	Responsabilités	74
4.	Contenu de la revue annuelle qualité produit	75
5.	Source des données	75
6.	Présentation de la revue qualité produit	76
7.	Diffusion et archivage de la revue qualité produit	76
C.	La revue annuelle qualité d'une forme externe	77
1.	Introduction	77
2.	Section 1 : Généralités du produit	77
a)	Composition de la gamme	77
b)	Volumes fabriqués	78
3.	Section 2 : Revue des matières premières et des articles de conditionnement	79
4.	Section 3 : Revue des lots	80
5.	Section 4 : Revue des déviations et des résultats hors spécifications (OOS)	82
a)	Les déviations	82
b)	Les OOS	85
6.	Section 5 : Revue des CAPA	86
7.	Section 6 : Revue des résultats en cours de fabrication (In Process Controls – IPC) et des résultats de résultats	87

a)	Analyse de tendance des contrôles en cours de fabrication (IPC)	87
b)	Analyse de tendance du titre en principe actif	88
8.	Section 7 : Revue des analyses de tendance	96
9.	Section 8 : Revue des résultats des études de stabilité	97
10.	Section 9 : Revue des demandes de changement	98
11.	Section 10 : Revue des statuts de qualification et validation	101
12.	Section 11 : Revue des variations d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et des engagements pris auprès des Autorités de Santé	102
13.	Section 12 : Revue des retours, réclamations et rappels	103
14.	Section 13 : Revue des données de pharmacovigilance	105
15.	Section 14 : Revue des contrats de sous-traitance	106
16.	Section 15 : Revue des inspections réglementaires	106
17.	Section 16 : Revue des actions identifiées lors de la précédente revue	107
18.	Section 17 : Bilan des actions identifiées lors de la présente revue	107
19.	Section 18 : Conclusion de la revue qualité produit	107
20.	Section 19 : Annexes	108
	<b>CONCLUSION</b>	<b>109</b>

# INTRODUCTION

Afin de maîtriser les processus pharmaceutiques, la production de médicaments demande une rigueur indispensable.

Cette rigueur est un élément fondamental permettant aux industriels d'obtenir des produits et services de qualité en termes de sécurité, d'efficacité et d'innocuité.

C'est pourquoi, afin de rester pérenne et compétitive dans un environnement réglementaire strict mais toutefois indispensable afin d'assurer la santé publique, une industrie pharmaceutique se doit de mettre en place un système de management de la qualité efficace. Une efficacité qui se traduit par une amélioration continue des processus et produits ainsi qu'un rigoureux respect des réglementations.

En conséquence, chaque année, et pour chaque produit fabriqué puis mis sur le marché, un bilan synthétique est réalisé, il s'agit de la revue annuelle qualité produit.

Celle-ci apporte une représentation complète de tous les événements se produisant au cours d'une année et ayant un impact sur le produit.

Elle permet de garantir la reproductibilité et la robustesse de tout procédé de fabrication grâce à l'évaluation des tendances et ainsi à l'anticipation des possibles dérives.

Le cas échéant, des changements des spécifications du produit, des procédures de fabrication ou de contrôles sont réalisés.

De plus, elle permet d'évaluer si des mesures de correction ou de prévention supplémentaires doivent être mises en place et de déterminer si les précédentes actions ont été efficaces ou pas.

De ce fait, elle permet d'assurer la continuité de l'amélioration entreprise pour réduire la non-qualité et donc les risques pour la santé des patients.

La construction de cette thèse a pour principale origine les différents enseignements tirés de la pratique quotidienne des tâches que j'ai pu effectuer au sein du laboratoire pharmaceutique vétérinaire, Boehringer Ingelheim Animal Health à Toulouse, dans le cadre de mon stage de fin d'études.

Dans un premier temps, il s'agira donc de découvrir ce qu'est la qualité. Ainsi, seront repris les principes fondamentaux de la qualité et les différents outils qualité utilisés pour mettre en place la démarche qualité au sein d'une entreprise.

Par la suite, la revue annuelle qualité produit sera abordée. Les définitions issues des différentes réglementations en vigueur seront présentées et les outils essentiels à sa rédaction exposés.

Enfin, une troisième partie détaillera le contenu d'une revue qualité produit. Ceci sera illustré au travers d'une application de la revue qualité à une forme externe à usage vétérinaire.

# I. LA QUALITE EN INDUSTRIE

## A. DEFINITION DE LA QUALITE

Selon la norme ISO 9001, qui définit les critères pour un système de management, la qualité se définit comme l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences. Ces exigences se présentent sous forme de besoin ou attente formulés généralement de façon implicite ou obligatoire.

Pour les entreprises et notamment les industries pharmaceutiques, cela se traduit par l'aptitude d'un produit, système ou processus à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.

La démarche qualité est donc un élément fondamental, pour tous les secteurs d'activité, qui permettra de répondre favorablement à la demande du client, qui peut être soit un organisme soit une personne.

Pour ce faire, la structure de l'organisme doit s'organiser autour de la direction, du management, des métiers, des processus et des compétences, afin de satisfaire la demande du client ainsi qu'à limiter les risques qui peuvent engendrer des coûts non négligeables.

L'organisme a donc pour objectif d'être efficace afin de réaliser les activités planifiées et d'obtenir les résultats escomptés.

## B. LA NON QUALITE (1)

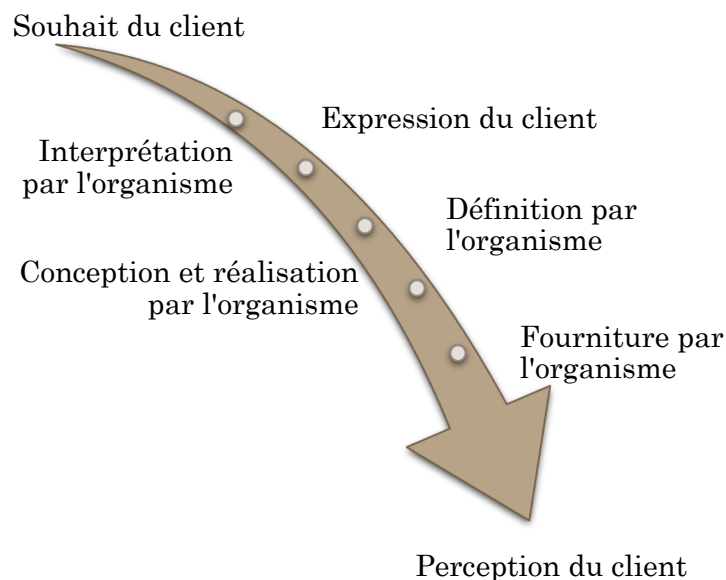
La non qualité, comme son nom l'indique est l'opposé de la qualité. Elle se définit comme le non-respect des besoins à satisfaire. Ainsi, en parlant de non-qualité, plusieurs points sont regroupés :

- La sous-qualité. Elle peut notamment regrouper des défauts, des mauvais fonctionnements, des délais non respectés, du matériel défectueux ou du temps perdu.
- La sur-qualité. Elle est souvent synonyme de surcoûts d'utilisation et de contrôle, d'inadaptation aux besoins.

La sur-qualité ainsi que la sous-qualité conduisent à fournir des prestations inutiles et à ne pas satisfaire les attentes. De plus, la non-qualité est onéreuse car corriger des défauts est plus coûteuse que de « faire bien » dès le départ, et au plus le défaut est détecté tardivement plus le prix de la retouche sera élevé.

Cette déperdition de la qualité peut être observée au sein de nombreuses entreprises car de nombreuses étapes séparent la qualité souhaitée par le client de la qualité fournie au client.

Il faut donc trouver un juste équilibre entre cette sur-qualité et sous-qualité afin d'atteindre un degré de satisfaction du client convenable et d'allouer un budget raisonnable.



**FIGURE 1 – DEPERDITION DE LA QUALITE D'UN PRODUIT**

### C. LES DIFFERENTES APPROCHES QUALITE

De la conformité du produit à l'excellence opérationnelle il existe de nombreux concepts qualité. Et chacun a son propre objectif :

- Le Contrôle Qualité : inspecter et analyser la conformité du produit en regard des spécifications physico-chimiques approuvées.

- L'Assurance Qualité : « dire ce qu'il doit être fait et faire ce qui a été dit », autrement dit piloter et organiser le flux de fabrication afin de gagner la confiance du client dans le produit par sa conformité.
- Le Management de la Qualité : obtenir la satisfaction globale du client par l'amélioration continue et la maîtrise de tous les processus.
- Le Management Total par la Qualité : atteindre la performance globale de l'organisme afin d'obtenir la confiance du client envers l'entreprise et être rentable.

### 1. LE SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE

Le système de management de la qualité se définit comme l'ensemble des moyens humains, matériels, documentaires et organisationnels qui permettent au responsable qualité d'établir et de mettre en œuvre la politique qualité et faire fonctionner la démarche qualité au sein de l'entreprise.

L'objectif d'un tel système est donc d'organiser l'entreprise afin qu'elle soit en mesure de garantir à ses clients la qualité de ses produits et de ses services ainsi qu'accroître leur satisfaction.

Il faut donc que toutes les activités ayant une influence sur la qualité soient maîtrisées de façon continue. Pour cela, le système se base sur 7 principes de management de la qualité (15) :

- L'orientation client : satisfaire les exigences des clients afin d'obtenir et conserver leur confiance afin de rendre l'entreprise performante.

Pour cela, il faut comprendre les besoins actuels et futurs du client.

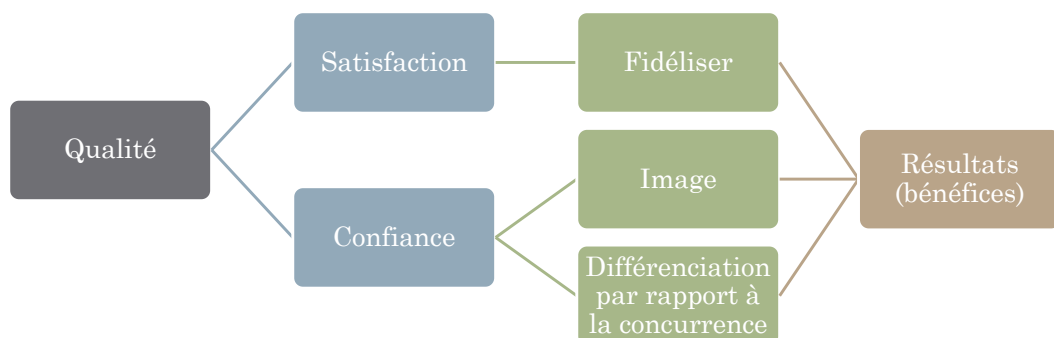


FIGURE 2 – LES OBJECTIFS DE LA QUALITE SUR LES CLIENTS ET L'ENTREPRISE

- Le leadership : la direction définit les orientations et finalités afin que le personnel puisse atteindre les objectifs qualité de l'organisme. Un de ses rôles est donc d'organiser et mettre en place la démarche qualité.
- L'implication du personnel : les employés de l'entreprise mettent en œuvre et améliorent les différents processus en lien avec le fonctionnement opérationnel et les fonctions supports. Ils ont pour mission d'appliquer les directives établies par les responsables et la direction. Pour ce faire, ils doivent être formés, qualifiés et impliqués dans l'organisation de l'entreprise.

Afin d'être efficace, le personnel doit être accompagné et respecté dans l'exercice de sa fonction. Il est donc important que son travail soit reconnu. Le personnel doit continuellement être formé afin d'améliorer ses compétences, et de cette façon, l'impliquer dans l'atteinte des objectifs définis par l'entreprise.

- L'approche processus : il s'agit d'un système de management de la qualité formé de différents processus corrélés entre eux. Chaque processus rassemble des activités essentielles permettant ainsi d'appréhender l'obtention des résultats. Cette approche permet à un organisme d'être plus organisé et performant.
- L'amélioration : c'est un principe essentiel afin qu'un organisme puisse être performant et le rester de façon pérenne. L'amélioration implique à l'entreprise d'être continuellement en accord avec les dernières évolutions afin de continuer à être compétitive. La roue de Deming encore appelée le cycle PDCA est le fondement de l'amélioration continue.
- Prise de décision fondée sur des preuves : il s'agit d'une approche factuelle. Avant de prendre une décision, les faits, les preuves et les données doivent être analysées. Cela permet d'être plus objectif dans la prise de décision.
- Management des relations avec les parties intéressées : Afin d'être performant, et cela de façon durable, l'organisme gère ses relations de façon à ce qu'elles soient mutuellement bénéfiques notamment avec les fournisseurs, prestataires, clients et partenaires.

Ces 7 principes sont donc le socle d'une démarche qualité en accord avec la norme ISO 9001 et permettent d'assurer un système qualité cohérent.



### a) Le management selon une approche processus

La gestion de la qualité se base, en outre, sur un grand principe qui est l'approche processus.

L'identification et le management méthodique des processus utilisés dans un organisme, et plus particulièrement, les interactions de ces processus, sont appelés « l'approche processus ».

Un processus se définissant comme un ensemble de moyens et d'activités corrélées ou interactives qui transforment des éléments entrants en éléments sortants. Les éléments de sortie sont souvent les « produits » et ils constituent généralement les éléments d'entrée d'autres processus.

De ce fait, le processus est un ensemble d'actions qui produit de la valeur.

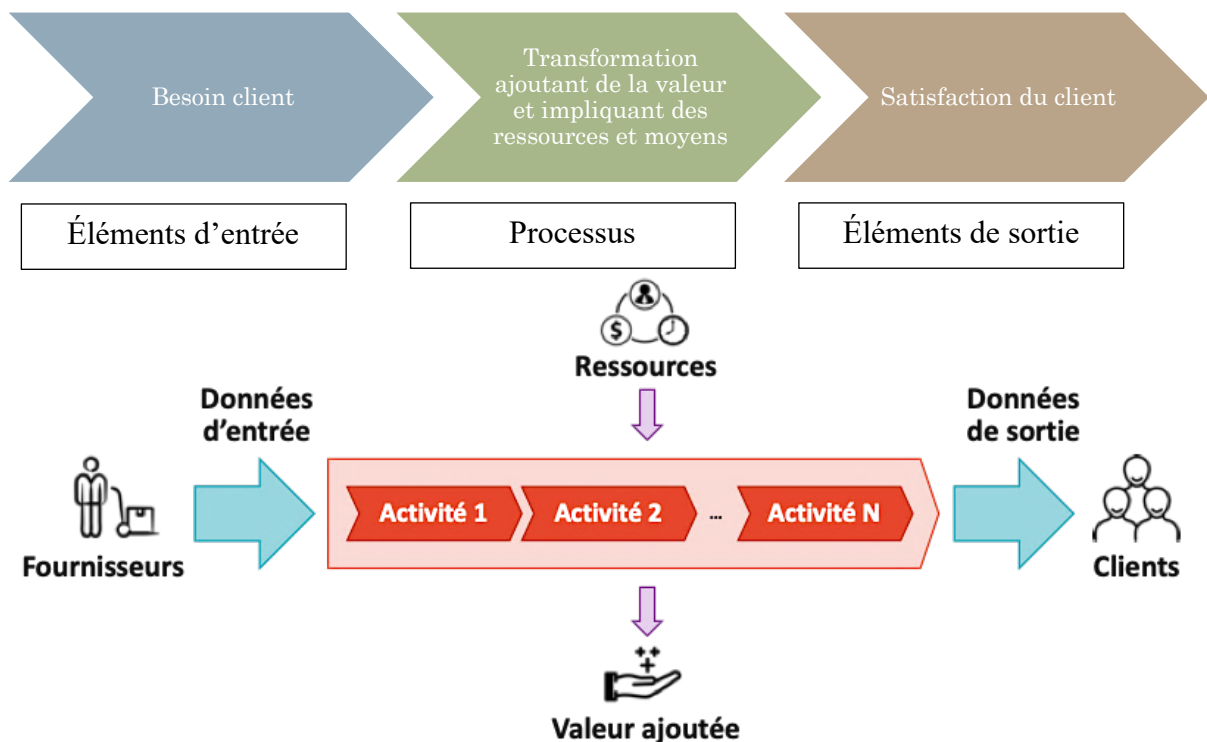


FIGURE 3 – SCHEMA REPRESENTANT L'APPROCHE PROCESSUS (30)

Les moyens utilisés peuvent inclure le personnel, les finances, les installations, les équipements, les techniques et les méthodes.

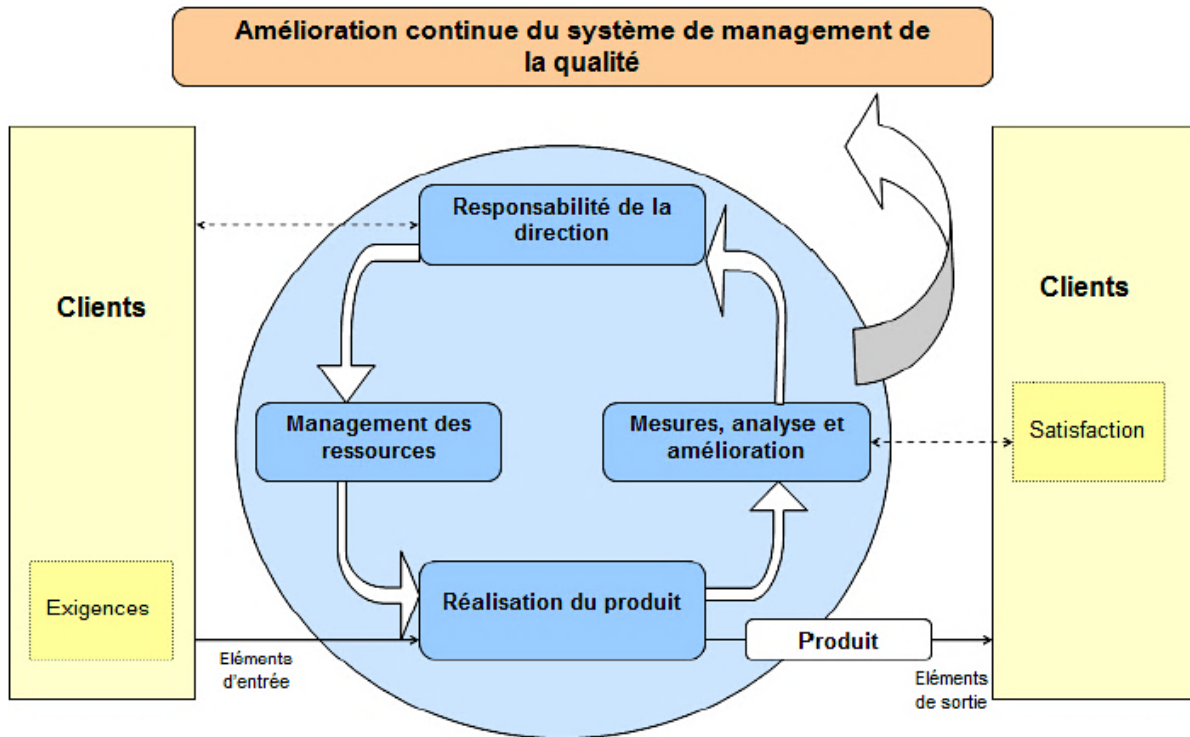
L'ensemble des moyens peut être classé en 5 catégories dont la maîtrise de chacune doit être assurée pour garantir le bon fonctionnement d'un système, il s'agit des 5M.

Chaque M représentant un moyen différent :

- Matière : ce sont les matières premières, et plus généralement les éléments entrants du processus.
- Matériel : cela concerne les équipements, les machines, le matériel informatique, les logiciels.
- Méthode : regroupe les procédures et modes opératoires.
- Milieu : l'environnement, le contexte.
- Main d'œuvre : tout ce qui concerne les ressources humaines.

Ainsi, le système de management de la qualité doit intégrer tous les processus pour répondre à sa politique, ses objectifs qualité, ainsi qu'aux besoins et exigences des utilisateurs. Et cela implique que chaque processus doit être maîtrisé supposant notamment que :

- Les éléments entrants et sortants sont mesurables,
- La valeur ajoutée est identifiée,
- Des critères et méthodes sont déterminées,
- Un client est clairement identifié (externe ou interne).
- Les ressources nécessaires au fonctionnement et à la surveillance du processus sont disponibles,
- Surveiller et évaluer les processus,
- Mettre en place les actions pour obtenir les résultats attendus,
- Améliorer de façon continue l'ensemble des processus.

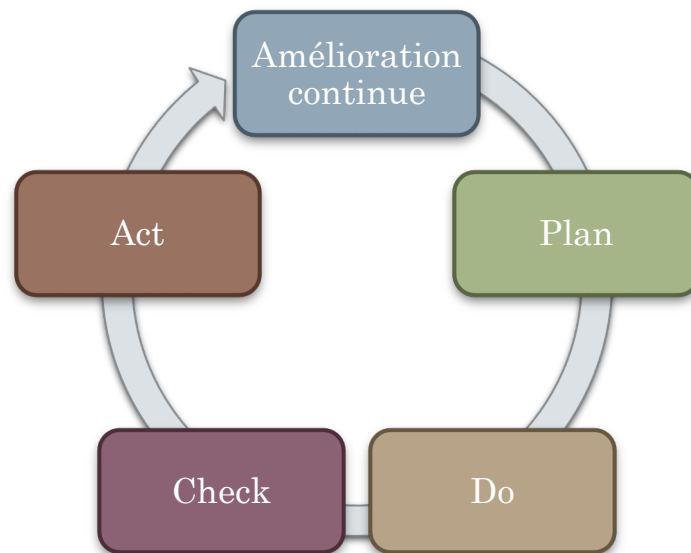


**FIGURE 4 – MODELE D’UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE BASE SUR LES PROCESSUS**

### **b) L’amélioration continue par la dynamique PDCA (28)**

L’approche processus et la démarche qualité de façon générale, suivent la dynamique de la roue de Deming autrement nommée PDCA. Cette méthode présente les 4 phases à enchaîner successivement dans le but d’inscrire l’entreprise dans une logique d’amélioration continue. Chaque lettre de l’acronyme PDCA a sa signification :

- P pour Plan/Planifier,
- D pour Do/Réaliser,
- C pour Check/Vérifier,
- A pour Act/Agir.



**FIGURE 5 – ROUE DE DEMING**

*(1) Étape 1 : Plan ou Planifier*

Il s'agit ici de prévoir, planifier, définir et spécifier les objectifs, méthodes et mesures, tâches à exécuter, missions et responsabilités.

Et surtout les critères de performance qui sont des informations contribuant à l'appréciation d'une situation. Plus spécifiquement, ces indicateurs sont des mesures concentrées sur un aspect critique de la performance globale de l'organisation.

*(2) Étape 2 : Do ou Réaliser*

Il s'agit ici de mettre en œuvre et maîtriser ce qu'il a été prévu de faire. Afin de gérer et contrôler plus aisément les tâches à exécuter, leur portée doit être limitée. En effet, il est plus simple de piloter un processus répétitif et court qui délivrera des résultats plus rapidement.

### (3) *Étape 3 : Check ou Vérifier*

Il s'agit ici de vérifier, mesurer et surveiller les indicateurs et résultats obtenus en rapport avec les objectifs définis. Cette étape est le point clé de l'amélioration continue car c'est à ce moment-là que la prise de conscience sur la difficulté ou facilité d'une tâche a lieu et que la meilleure maîtrise des prévisions est initiée. Ainsi, les informations sont collectées et analysées pour mieux comprendre la situation et recadrer un processus si nécessaire.

### (4) *Étape 4 : Act ou Agir*

Il s'agit ici de corriger pour améliorer via des actions correctives et agir pour prévenir via des actions préventives. Pour cela, il est nécessaire d'identifier les causes des dysfonctionnements et dérives entre les prévisions et les résultats obtenus. Ces actions peuvent s'illustrer au travers d'une redéfinition des processus ou autre.

Une cinquième étape, implicite, pourrait être rajoutée à cette roue de Deming car comme le nom l'indique, c'est une roue qui se doit d'être bouclée. Donc tant que l'objectif décidé n'est pas atteint, il est important de se repositionner à la première étape et recommencer.

Enfin, il est important de conserver et utiliser à bon escient l'expérience acquise lors d'un projet ou autre. Le progrès étant essentiel et afin d'éviter de repartir de zéro, la capitalisation des acquis est fondamentale.

## 2. *L'ASSURANCE QUALITE (5)*

Dans le cadre d'une industrie pharmaceutique, l'assurance qualité est une entité présente à chaque stade de fabrication d'un produit de façon à garantir la qualité à chaque étape et détecter au plus tôt les non-conformités pouvant impacter la qualité du produit.

D'après le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, l'assurance qualité se définit comme « l'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus. »

Une seconde définition est proposée dans la norme ISO 8402 :94 établissant le vocabulaire en rapport avec le management de la qualité et l'assurance de la qualité. L'assurance qualité se définissant comme « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. »

Nous avons donc ici deux définitions différentes mais complémentaires qui mettent en évidence deux objectifs essentiels de l'assurance qualité. À savoir :

- Proposer des produits et services de qualité et répondant aux exigences,
- Satisfaire et donner confiance aux clients, aux fournisseurs ainsi qu'aux autorités.

Un autre objectif non mentionné explicitement dans ces définitions est de concurrencer de façon pérenne ses « adversaires » et d'accroître ses bénéfices.

Ces objectifs sont atteignables grâce à de nombreux outils et l'un d'eux est la certification.

### **a) La certification**

Une certification est une attestation et une garantie écrite de la qualité d'un produit ou d'un service délivré par un organisme extérieur à l'entreprise, un organisme de contrôle.

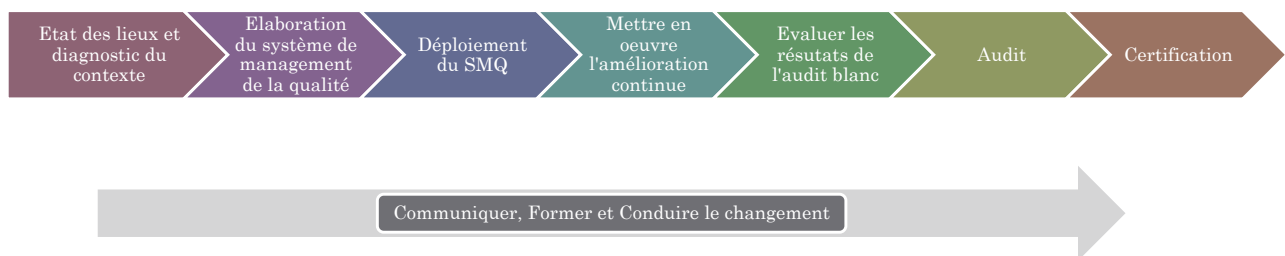
Ces organismes de certification évaluent donc les industries pharmaceutiques en se basant sur des normes internationales élaborées et publiées par l'ISO (Organisation internationale de normalisation). La norme choisie par l'entreprise fait partie de la famille des normes ISO 9000.

La plus connue et la seule à pouvoir être utilisée pour la certification est la norme ISO 9001, elle spécifie les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un organisme :

- « doit démontrer son aptitude à fournir constamment des produits et des services conformes aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables, et
- vise à accroître la satisfaction de ses clients par l'application efficace du système, y compris les processus pour l'amélioration du système et l'assurance de la conformité aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables. » (22)

Ces exigences sont génériques et s'appliquent à tout type d'organisme.

Il faut savoir que l'ISO ne fournit pas de services de certification selon ces normes, et ne délivre pas de certificats. Cette activité est seulement réservée aux organismes de certification.



**FIGURE 6 – DEMARCHE DE CERTIFICATION**

### **b) Le pharmacien responsable : un rôle fondamental pour l'assurance qualité**

La définition du pharmacien responsable est mentionnée dans l'article L.5124-2 du code de la santé publique et mentionne que « toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien. Elle peut être, en tout ou partie, concédée en location-gérance à une société. Cette société doit être la propriété d'un pharmacien ou comporter la participation d'un pharmacien à sa direction générale ou sa gérance.

Les pharmaciens mentionnés à l'alinéa précédent sont dénommés pharmaciens responsables. Ils sont personnellement responsables du respect des dispositions ayant trait à leur activité, sans préjudice, le cas échéant, de la responsabilité solidaire de la société.

Dans chaque établissement pharmaceutique de l'entreprise, un pharmacien délégué veille au respect des dispositions du Code de la Santé Publique sous l'autorité du pharmacien responsable de l'entreprise. Lorsque le pharmacien responsable exerce ses fonctions dans l'un des établissements pharmaceutiques d'une entreprise, la désignation d'un pharmacien délégué n'est pas obligatoire dans cet établissement.

Les pharmaciens responsables et les pharmaciens délégués doivent justifier d'une expérience pratique appropriée » (7)

En tant que dirigeant de l'entreprise, le pharmacien responsable assume notamment les missions décrites dans l'article R. 5124-36 du Code de la Santé Publique. À savoir :

- « Il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments, produits, objets ou articles concernés ainsi que les opérations de stockage correspondantes ;
- Il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles ;
- Il signe, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise ou organisme et toute autre demande liée aux activités qu'il organise et surveille ;
- Il participe à l'élaboration du programme de recherches et d'études ;
- Il a autorité sur les pharmaciens délégués et adjoints ; il donne son agrément à leur engagement et est consulté sur leur licenciement, sauf s'il s'agit d'un pharmacien chimiste des armées ;
- Il désigne les pharmaciens délégués intérimaires ;
- Il signale aux autres dirigeants de l'entreprise ou organisme tout obstacle ou limitation à l'exercice de ces attributions ;
- Il met en œuvre tous les moyens nécessaires en vue du respect des obligations prévues aux articles R.5124-48 et R.5124-48-1 ;
- Il veille, dans le cas de médicaments destinés à être mis sur le marché dans l'Union Européenne, à ce que les dispositifs de sécurité visés à l'article R.5121-138-1 aient été



apposés sur le conditionnement dans les conditions prévues aux articles R.5121-138-1 à R.5121-138-4 ;

- Il signale à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé toute mise sur le marché national d'un médicament qu'il estime falsifié au sens des dispositions de l'article L. 5111-3, dont il assure la fabrication, l'exploitation et la distribution. » (8)

Ainsi, le pharmacien responsable est un acteur principal de l'assurance qualité car il supervise la mise en place du système de management de la qualité au sein d'un établissement pharmaceutique et est également l'interlocuteur privilégié auprès des autorités de santé dans le cadre du respect des exigences en terme de santé publique et de la réglementation pharmaceutique.

### 3. *LE CONTROLE QUALITE (10)*

Inclus dans la démarche qualité de l'entreprise, le contrôle qualité a pour objectif de déterminer si les produits ou services vendus sont conformes aux exigences. Que ce soit les exigences du client, les exigences réglementaires et légales ou encore les exigences internes. Il analyse donc les conditions de rejet ou de retraitement d'un produit.

Le laboratoire de contrôle de la qualité peut contrôler à différentes étapes de la fabrication d'un produit :

- Les composants d'un produit ou la matière première dès la réception,
- La production en cours de réalisation,
- Les produits finis.

Suite à ces différentes analyses, un rapport est rédigé. Ce rapport mentionne les différents contrôles réalisés et mesures faites ainsi que les résultats obtenus. C'est un élément important dans la fabrication d'un produit car il permet d'améliorer la production et de diminuer les cas de non-conformités. En effet, après chaque analyse réalisée sur un produit, un statut lui est attribué :

- Conforme,
- Non-conforme avec possibilité de retraitement,
- Non-conforme devant être détruit.

Ainsi, lors de l'exportation d'un lot de produits finis, un certificat attestant et garantissant la conformité du lot est jointe.

#### D. LE SYSTEME DOCUMENTAIRE

La pyramide documentaire est le fondement du système documentaire qualité qui lui-même est au centre du système de management de la qualité, et qui se doit donc être maîtrisé. L'objectif principal étant de formaliser ce qui est nécessaire de l'être afin d'accroître les performances de l'entreprise. Le système documentaire a d'autres objectifs qui sont de (12) :

- Conserver le savoir-faire de l'entreprise,
- Harmoniser les activités entre les différents acteurs,
- Rendre l'information accessible,
- Mettre à jour les informations si nécessaire,
- Prévenir les éventuels risques et dysfonctionnements,
- Tracer tous les résultats ainsi que toutes les informations et décisions,
- Former et sensibiliser les nouveaux arrivants.

Pour cela il est nécessaire de définir le périmètre d'action, de fixer les règles de fonctionnement et de s'enquérir de l'archivage de la documentation.

Cette pyramide, organisée en 5 niveaux, rassemble la totalité des documents en lien avec le système qualité de l'entreprise. Passant de la politique qualité à la réalité opérationnelle, chaque niveau à son rôle, et de haut en bas, il se trouve (27)(31)(32) :

- Le manuel qualité,
- Les processus,
- Les procédures,
- Les instructions de travail : modes opératoires,
- Les formulaires et enregistrements.

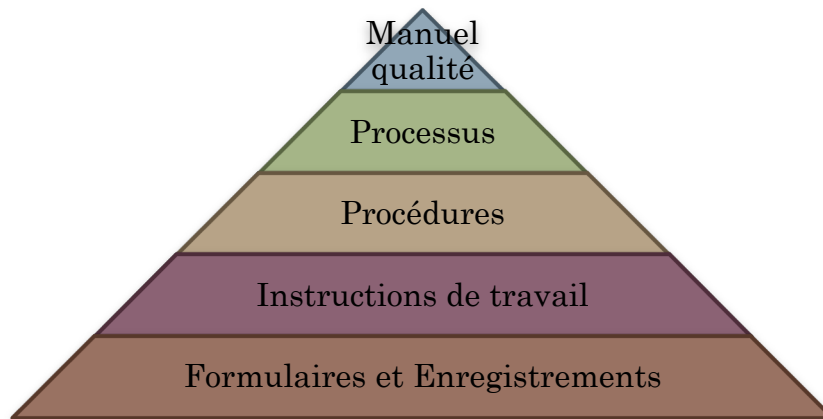


FIGURE 7 – LA PYRAMIDE DOCUMENTAIRE (27)

Toutefois, il ne faut pas oublier que la pyramide documentaire doit s'appuyer sur les « documents associés » à savoir les éléments de réglementation, les bonnes pratiques et les lignes directrices.

### *1. LE MANUEL QUALITE*

Le manuel qualité est le document le plus connu du système qualité, c'est le document de référence de l'entreprise. Il décrit la stratégie, la responsabilité, la politique de l'entreprise en matière de management de la qualité ainsi que la structure du système. C'est un document qui est destiné à une communication interne (dans l'entreprise) et externe.

#### **a) La politique qualité (24)**

La politique qualité est l'un des documents qui constituent le socle du système de management de la qualité d'une entreprise car elle permet d'encadrer la démarche qualité.

Généralement, une seule page suffit pour décrire l'inscription de la démarche qualité au sein de la stratégie globale de l'entreprise. La direction s'engage également à maintenir cette démarche qui vise à satisfaire les clients et à améliorer continuellement l'organisme et ses produits.

Ainsi la politique qualité rend possible la définition d'objectifs qualité à atteindre. C'est pourquoi un tel document est destiné à être communiqué en interne et en externe.

## 2. *LES PROCESSUS*

Les processus, au sens de la norme ISO 9001, et précédent mentionnés dans le paragraphe décrivant l'approche processus, sont un enchaînement logique d'activités apportant de la valeur ajoutée. Cette approche permet d'améliorer les flux de matière et d'informations.

La représentation de ces processus est nommée la cartographie des processus.

## 3. *LES PROCEDURES*

En tant que documents organisationnels, les procédures formalisent un ensemble de règles et d'actions pour obtenir un résultat défini. Elles définissent les responsabilités de chacun, « qui fait quoi, où, quand et pourquoi ? ». Ainsi, elles s'appuient sur des documents de référence afin de décrire les étapes nécessaires à la réalisation d'une tâche.

## 4. *LES INSTRUCTIONS DE TRAVAIL*

Ce sont des documents opérationnels. Parmi ces instructions, sont retrouvés les modes opératoires et autres documents de travail (consignes, ...) qui détaillent les opérations à effectuer, comment les réaliser et avec quoi. De plus, un mode opératoire est toujours rattaché à une procédure.

## 5. *LES FORMULAIRES ET ENREGISTREMENTS*

Les formulaires sont les documents vierges destinés à être remplis afin d'obtenir un enregistrement de l'opération effectuée. De ce fait, les enregistrements sont de réelles preuves

des résultats des opérations et constituent une assurance de traçabilité s'ils sont bien conservés. Ils permettent de prouver qu'une procédure ou qu'un mode opératoire a été respecté.

## E. LES REFERENTIELS ET NORMES QUALITE

Les référentiels qualité regroupent un ensemble d'exigences servant de référence, de guide pour la construction et la vérification d'un système qualité efficace.

### I. *LES AGENCES REGLEMENTANT L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE*

#### a) **L'EMA (13)**

L'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency) est une agence décentralisée de l'Union Européenne responsable de l'évaluation scientifique, de la supervision et de la surveillance de la sécurité des médicaments.

Sa mission est de promouvoir l'excellence scientifique dans l'évaluation et la surveillance des médicaments, dans l'intérêt de la santé publique et animale dans l'Union européenne.

Pour cela, elle facilite le développement et l'accès aux médicaments, elle évalue les dossiers de mise sur le marché, surveille la sûreté des médicaments tout au long de leur cycle de vie et fournit des informations fiables concernant les médicaments vétérinaires et humains dans un langage simple pour tous.

#### b) **L'ANSM (17)**

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public français qui a pour objectifs d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

Sa compétence s'applique aux médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et de tatouage ainsi qu'aux biocides.

Elle développe plusieurs activités en France et pour le compte de l'Union Européenne comme l'évaluation scientifique et technique de la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments et des produits biologiques ou encore l'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication, importation, distribution, pharmacovigilance ou qui mènent des essais cliniques.

Ainsi ses actions débouchent sur la prise de décisions de police sanitaire pour le compte de l'État français et notamment l'autorisation ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

### **c) L'ANMV (20)**

L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, se situe au sein de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) et est l'autorité compétente française en matière d'évaluation et de gestion du risque pour les médicaments vétérinaires en France.

En collaboration étroite avec l'ANSM, l'ANMV est au service de la protection de la santé publique ainsi que de la santé et du bien-être animal.

Ses missions sont nombreuses et comportent entre autre l'évaluation des dossiers d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires, la surveillance des établissements pharmaceutiques vétérinaires et l'élaboration de textes réglementaires concernant la pharmacie vétérinaire.

### **d) La FDA (9)**

La Food and Drug Administration est l'agence américaine des denrées alimentaires et des produits médicamenteux. Sa mission est de protéger la santé publique en assurant la sécurité, l'efficacité et la sûreté des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques et

des dispositifs médicaux et en assurant la sûreté de l'approvisionnement alimentaire des États-Unis, des cosmétiques et des produits émettant des radiations.

Elle régule également la fabrication, la mise sur le marché et la distribution de produits à base de tabac afin de protéger la santé publique et de réduire l'usage de tabac par les mineurs.

#### e) **L'OMS**

L'Organisation Mondiale de la Santé est une organisation qui a pour objectif d'améliorer les perspectives d'avenir et la santé future pour toutes les populations du monde. Elle travaille aux côtés de gouvernements et autres partenaires pour exercer le rôle de chef de file mondial en matière de santé publique.

## 2. *LES DIFFERENTES REGLEMENTATIONS*

#### a) **Les Bonnes Pratiques de Fabrication**

Il s'agit d'un ensemble de règles réunies dans un guide, auxquelles doit se soumettre tout établissement fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques. Elles sont destinées à assurer la qualité de ceux-ci et leur bonne conformité aux normes de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Le guide s'applique à tous les médicaments humains et vétérinaires et constitue le référentiel des inspecteurs lors d'une inspection par l'ANSM ou tout auditeur qui évalue l'application des BPF.

Ces règles concernent les locaux, le matériel de fabrication, les conditions de fabrication à tous les stades et sont réparties autour de quatre parties accompagnées d'annexes. La partie 1 traite des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et la seconde traite des bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments. La troisième partie correspond aux documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication comme l'ICH Q9 et l'ICH Q10. Enfin, la quatrième partie constitue le

guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante. Toutefois, il ne faut pas oublier les annexes qui sont des lignes directrices appliquées à des situations particulières comme les médicaments stériles ou encore les médicaments radiopharmaceutiques.

## **b) Les lignes directrices ICH (2)**

L'ICH (Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques pour les médicaments humains) a pour but de rassembler les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique afin de discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement d'un médicament.

Cette harmonisation à travers le monde permet d'assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments tout en utilisant des ressources de façon mesurée. Elle est rendue possible grâce au développement de lignes directrices via un consensus scientifique entre des experts réglementaires et industriels.

Les sujets abordés par les lignes directrices ICH sont divisés en 4 catégories et pour chacune d'entre elles une lettre est attribuée :

- La qualité (ICH Q),
- La sécurité (ICH S),
- L'efficacité (ICH E),
- Les lignes directrices multidisciplinaires (ICH M).

Les lignes directrices en rapport avec la qualité sont le plus utilisées dans l'industrie pharmaceutique et notamment :

- L'ICH Q7 qui traite des bonnes pratiques de fabrication,
- L'ICH Q8 qui traite du développement pharmaceutique,
- L'ICH Q9 qui traite du management du risque qualité,
- L'ICH Q10 qui traite du système qualité pharmaceutique.



### **c) Les normes ISO (22)**

Les normes ISO sont des normes internationales établies par l'organisation internationale de normalisation. Il s'agit de documents définissant des exigences, des spécifications et des lignes directrices à utiliser pour assurer l'aptitude à l'emploi des matériaux, produits, processus et services.

Il existent donc différentes normes et les plus connues concernent les systèmes de management. Elles fournissent un modèle à suivre pour mettre en place et utiliser un système de management.

En terme de qualité, et plus particulièrement de management de la qualité, l'ISO 9000 constitue la famille de normes la plus utilisée. Elle regroupe différentes normes dont :

- La norme ISO 9000 qui définit les principes essentiels et le vocabulaire pour les systèmes de management de la qualité
- La norme ISO 9001 qui définit les exigences pour un système de management de la qualité. Elle reste la norme de référence en matière de qualité.
- La norme 9004 qui fournit les lignes directrices permettant d'améliorer l'aptitude d'un organisme à obtenir des performances durables.

### **d) Le Code de la Santé Publique**

Le Code de la Santé Publique rassemble tous les textes réglementant le domaine et s'articule autour de 6 parties :

- Les 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> parties traitent de la protection des personnes,
- La 3<sup>ème</sup> partie s'intéresse à la lutte contre les maladies et dépendances,
- La 4<sup>ème</sup> partie concerne les professions de santé,
- La 5<sup>ème</sup> partie vise les produits de santé,
- Et enfin la 6<sup>ème</sup> partie traite de l'organisation et du fonctionnement des établissements et services de santé.

### e) **La Pharmacopée Européenne**

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence juridique et scientifique en matière de contrôle qualité des médicaments en Europe, que ce soit pendant le développement de médicaments que leur production et commercialisation. Elle comprend des monographies, des méthodes d'analyses, des descriptions de réactifs et concerne la composition qualitative et quantitative ainsi que les essais à réaliser sur les médicaments, matières premières utilisées dans leur production.

Ces normes de qualité doivent être appliquées par les fabricants de médicaments et/ou substances à usage pharmaceutique afin de pouvoir commercialiser leurs produits dans les États signataires de la convention relative à l'élaboration de la Pharmacopée Européenne.

Ainsi, la Pharmacopée Européenne contribue à assurer l'accès à des médicaments de qualité dans 38 pays européens.

### F. **LES OUTILS QUALITE**

Les outils qualité sont des dispositifs mis en place afin de maîtriser les 3 notions essentielles à la conduite d'un projet de manière efficace et notamment la production d'un médicament (3).

- La qualité : fournir un produit ou service en accord avec les attentes actuelles et futures des clients.
- Les coûts : frais engendrés dans l'étude, la réalisation, l'exploitation d'un produit ou service.
- Les délais : temps nécessaire à la réalisation du produit et du service.

Ces trois enjeux sont interdépendants et doivent être gérés minutieusement. En effet :

- Si la production est rapide et peu coûteuse il se peut que la qualité soit affectée.
- Si la production est rapide et de bonne qualité, le produit se vendra peut être plus cher.
- Si la production est de bonne qualité et peu coûteuse, le délai peut être plus long.

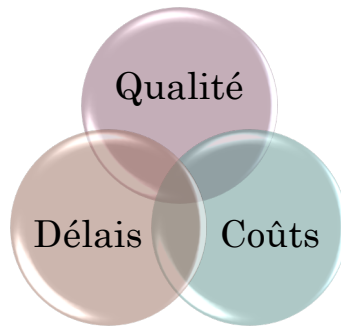


FIGURE 8 – LES 3 ENJEUX DE LA QUALITE

## 1. ANALYSE DE LA SITUATION

### a) Le risque qualité

Le risque se définit comme étant l'effet de l'incertitude sur les objectifs. Plus explicitement, il s'agit de l'association de quatre facteurs : un danger, une probabilité d'occurrence, sa gravité et de son acceptabilité.

Il est donc important de différencier le risque du danger. En effet, le danger étant toute source potentielle de dommage redoutée (par elle-même et par ses conséquences), et le risque résultant de la probabilité du danger de se manifester et pouvant entraîner des conséquences d'une certaine gravité.

La criticité d'un risque résulte donc de la combinaison de l'impact, de l'effet ou de la gravité ainsi que de la probabilité de ce risque.

### b) L'analyse de risque

En tant qu'exigence réglementaire, la gestion des risques impose qu'une évaluation poussée de ces derniers soit réalisée. Le risque doit être sous contrôle c'est-à-dire qu'il doit être réduit à un niveau acceptable. Sa réduction est possible en diminuant son occurrence ou sa gravité ou en améliorant sa détectabilité. Et pour ce faire, de nombreux outils existent.

## (1) L'AMDEC

L'AMDEC est un sigle signifiant Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effets et de leur Criticité. C'est un outil de déduction permettant de déterminer la fiabilité d'un produit, d'un système ou d'un processus en analysant ses défaillances.

5 étapes construisent l'AMDEC :

- Une étape d'initialisation : étape de définition du système et des objectifs à atteindre, et de constitution du groupe de travail et des responsabilités de chacun.
- Une analyse fonctionnelle : il s'agit d'une démarche consistant à rechercher et caractériser les fonctions offertes par un produit pour satisfaire les besoins de son utilisateur. C'est donc une étape permettant d'identifier les modes de défaillance possibles.
- Une analyse des défaillances : il s'agit d'une investigation faite sur l'historique d'un événement afin de savoir pourquoi ce dernier s'est produit et ce que cela peut engendrer. C'est une étape d'identification des causes des défaillances et des effets de ces défaillances.
  - o Plusieurs méthodes permettent d'identifier les causes, on peut citer la méthode des 5M ou le QQQCCP :
    - 5M : méthode permettant de recréer le contexte en utilisant 5 mots commençant par la lettre M, à savoir : la Main d'œuvre, la Matière, la Méthode, le Matériel et le Milieu.
    - QQQCCP : outil d'analyse permettant de résoudre un problème en se posant sept questions fondamentales : Qui, Quoi, Où, Comment, Combien et Pourquoi ?

- La cotation des défaillances : une fois les causes déterminées, les défaillances doivent être cotées afin d'apprécier leur gravité, leur fréquence d'occurrence et leur détectabilité. La cotation peut se faire de 1 à 10.
  - o La criticité d'un risque se calculant grâce à la multiplication suivante : Gravité x Occurrence x Détectabilité. Ainsi, au plus un risque est probable, grave et fréquent au plus il sera critique. Il devra être traité en priorité.

Occurrence x Détectabilité	Faible détectabilité (1)	Détectabilité modérée (2)	Détectabilité élevée (3)
Occurrence faible (1)	1 x 1 = 1	1 x 2 = 2	1 x 3 = 3
Occurrence modérée (2)	2 x 1 = 2	2 x 2 = 4	2 x 3 = 6
Occurrence élevée (3)	3 x 1 = 3	3 x 2 = 6	3 x 3 = 9

Criticité	Faible gravité (1)	Gravité modérée (2)	Gravité élevée (3)
Occurrence x Détectabilité faible (1)	1 x 1 = 1	1 x 2 = 2	1 x 3 = 3
Occurrence x Détectabilité modérée (2)	2 x 1 = 2	2 x 2 = 4	2 x 3 = 6
Occurrence x Détectabilité élevée (3)	3 x 1 = 3	3 x 2 = 6	3 x 3 = 9

**TABLEAU 1 – TABLEAU DE COTATION DU RISQUE**

- La définition d'actions correctives : En fonction des résultats sur la criticité de chaque situation, des actions correctives peuvent ou doivent être mises en place. Ce sont des solutions permettant de supprimer les causes identifiées, de minimiser les effets et l'apparition des défaillances.

(2) *L'arbre des défaillances*

Seule méthode déductive, cet outil permet de déterminer les enchainements ou combinaison d'évènements permettant d'atteindre l'événement clé. Il permet aussi de remonter de cet événement clé jusqu'à la cause originelle suspectée.

Cet arbre se construit en 3 étapes :

- La définition de l'événement redouté,
- L'élaboration de l'arbre : l'arbre peut être élaboré en utilisant la méthodes des 5 pourquoi,

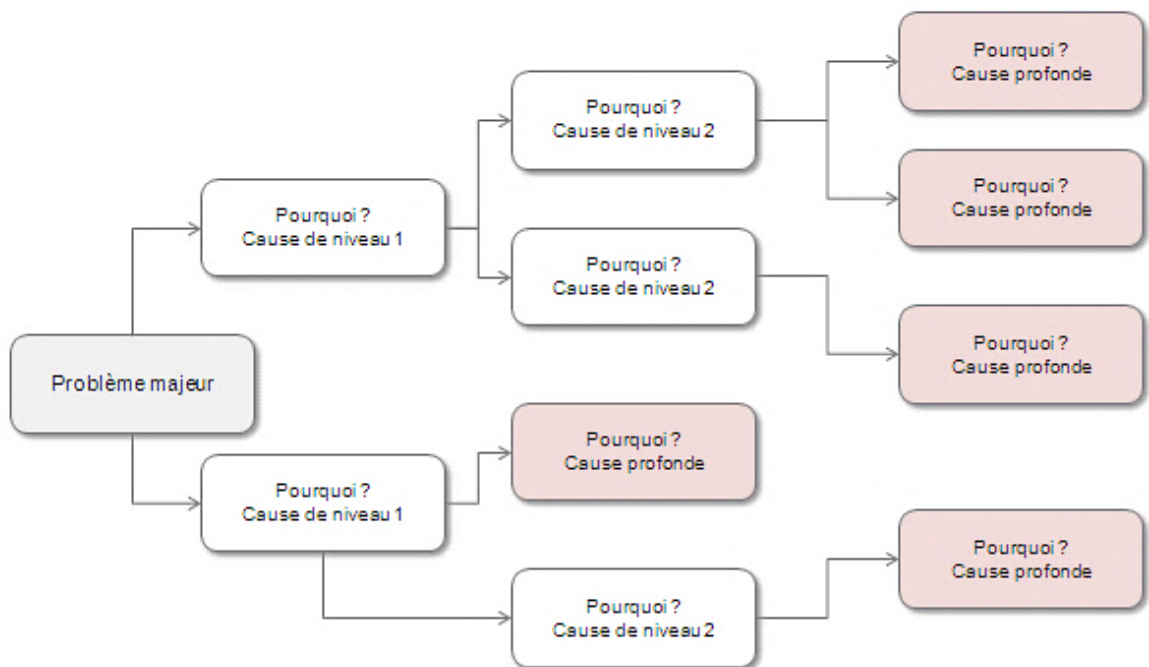


FIGURE 9 – L'ARBRE DES CAUSES (11)

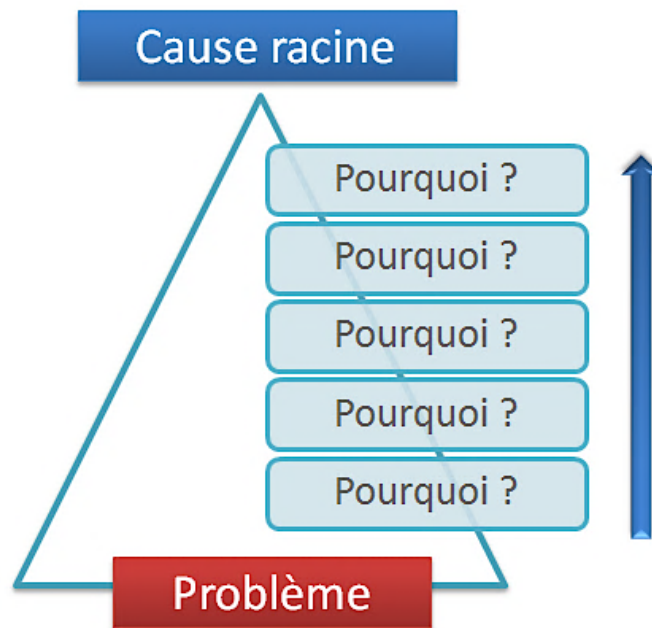


FIGURE 10 – LES 5 POURQUOI (16)

- L'exploitation de l'arbre.

## 2. *MAITRISE DE LA SITUATION*

De nombreux outils permettent de maîtriser les activités et opérations tout en réduisant les coûts et délais, améliorant la qualité et créant de la valeur. Ces outils sont au cœur de l'excellence opérationnelle encore appelé le Lean.

Cette stratégie concerne toutes les personnes travaillant dans une entreprise, des dirigeants aux opérateurs, et se base sur 3 principes :

- Le juste nécessaire : il faut limiter les opérations sans valeur ajoutée et éliminer les gaspillages.
- La remise en cause permanente : il s'agit d'écouter et donner la priorité aux clients tout en progressant à partir des dysfonctionnements passés. Cela passe par l'amélioration continue ou encore le benchmarking.
- L'intelligence collective : il s'agit ici d'impliquer les équipes et les personnes, de simplifier les règles et de favoriser le travail d'équipe tout en reconnaissant les résultats d'amélioration et en responsabilisant les exécutants.

### a) Les 5S

Les 5S est l'un des outils utilisés pour maîtriser la qualité, les délais et les coûts. Il est aussi nommé « l'art de bien gérer son poste de travail ». Le principe du 5S est de s'appuyer sur l'espace physique pour faire évoluer l'espace mental et l'espace social et ergonomique. Ces trois espaces sont interactifs : quelque chose de bien rangé peut être bien expliqué et donc bien fait par l'équipe.

Cette méthode japonaise se base sur 5 principes (14) :

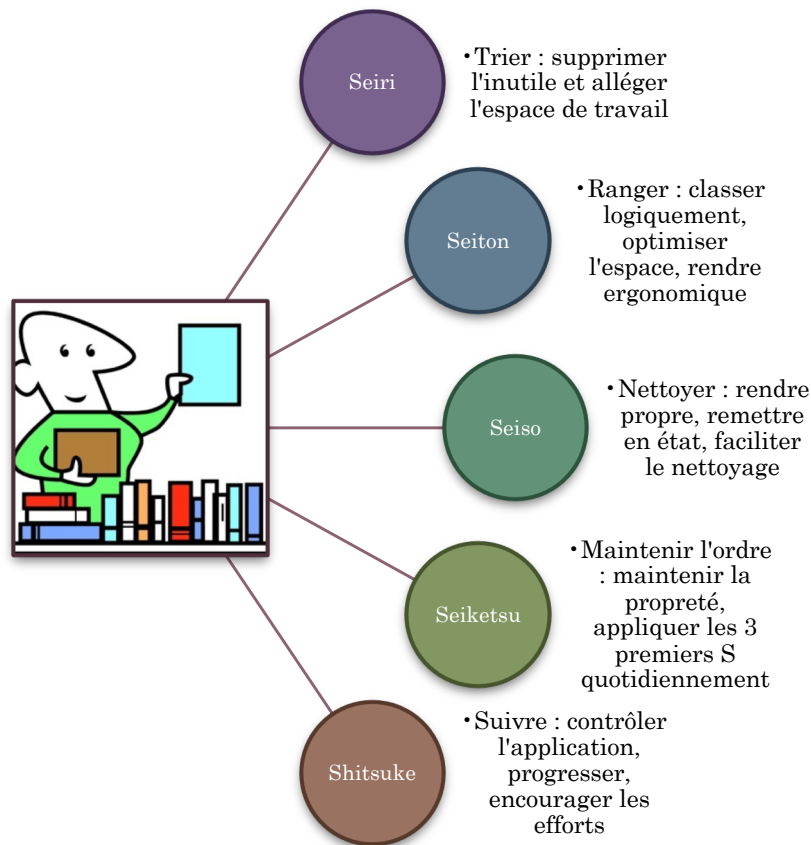


FIGURE 11 – LES 5S

- Seiri = Trier/Débarrasser : Mettre en évidence ce qui est nécessaire de ce qui ne l'est pas.



- Seiton = Ranger : Mettre en évidence rapidement l'anomalie. Il est nécessaire de classer les « utiles » selon leur utilisation, de les ordonner de façon à minimiser la durée de recherche ainsi que l'effort à lui consacrer. La notion de « First In First Out » est d'ailleurs utilisée car cela permet de garantir la rotation des produits et d'éviter la stagnation des produits.
- Seiso = Nettoyer : Permet de comprendre comment fonctionnent les machines et comment surgissent les problèmes afin de voir ce qui est caché, comprendre l'arrivée de problèmes, pouvoir détecter des dérives et prévenir les accidents.
- Seiketsu = Systématiser/Standardiser : Formaliser les standards de travail afin de conserver l'ordre et la propreté et mettre les anomalies en évidence.
- Shitsuke = Maintenir : pratiquer les 4S de façon permanente, devenant une habitude quotidienne et donc une discipline librement consentie.

Pour garantir le bon fonctionnement des 5S, il faut faire toutefois attention au management du changement, et pour cela il faut donner du sens au changement et veiller à ce que tous les nouveaux outils soient appropriés par le personnel. Les acteurs responsables du management doivent faire fonctionner l'organisation établie et doivent apporter leur soutien et implication.

### 3. *PILOTAGE DE LA SITUATION (18)*

Les outils de pilotage et indicateurs de performance sont nécessaires afin de contrôler et améliorer les performances d'une entreprise. (29)

Le but étant de recueillir des informations pertinentes, de les analyser et de prendre des décisions en conséquence.

On retrouve entre autre, le tableau de bord, le management de projet, ou encore la valorisation des réussites.

### **a) Le tableau de bord**

Les données sur la « santé » de l'entreprise peuvent être regroupées dans un tableau de bord. Ces données peuvent être des indicateurs de performance organisationnelle ou encore de production.

### **b) Le reporting**

Des remontées d'informations peuvent être organisées à échéances précises.

### **c) Le management de projet**

Pour tout projet initié, la gestion de celui-ci doit être mise en place afin de le mener à bien. Cela passe par la définition des objectifs et besoins du projet ainsi que de la stratégie à mener. En effet, il est fondamental de formaliser le cadre d'un projet, de définir l'organisation à mettre en place et dans quels délais afin d'optimiser le temps de travail.

## II. LA REVUE ANNUELLE QUALITE PRODUIT

La réglementation en vigueur dans l'industrie pharmaceutique est très rigoureuse et stricte, en effet le marché pharmaceutique est un marché sensible car il touche à la santé et au bien-être de la population humaine et animale. De ce fait, un site pharmaceutique de fabrication de médicaments applique les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour assurer la qualité des produits en matière de sécurité, efficacité et d'innocuité. Ce référentiel, au niveau européen, est commun aux médicaments de santé humaine et vétérinaire. S'ajoutent également comme référentiels, les exigences décrites dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marche (AMM) ainsi que celles, éventuelles, des différents pays de commercialisation.

Bien que la revue qualité produit n'ait été clairement annoncée comme telle que depuis 2006 dans le guide des BPF, il est cependant à noter que le paragraphe 3 du chapitre 1 des BPF introduisait déjà dans les versions antérieures cette notion de revue. En effet, il était indiqué que « tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ». À ce moment-là, la notion d'amélioration continue était déjà présente sans être citée.

### A. HISTORIQUE

Dès 1978, afin d'anticiper les problèmes de qualité dans l'industrie pharmaceutique, la Food and Drug Administration a intégré dans le 21CFR Part 211.180 une nouvelle exigence, qui par la suite a été révisé le 1<sup>er</sup> avril 2017. Elle stipule que « les enregistrements écrits exigés dans la partie 211 doivent être conservés afin d'évaluer, au moins une fois par an, les normes qualité de chaque produit médicamenteux. Et ainsi, de déterminer le besoin de changement des spécifications ou des procédures de fabrication ou de contrôle du produit ». (6)

Elle stipule également que « des procédures écrites doivent être établies et suivies afin de réaliser de telles évaluations. Ces procédures doivent inclure des dispositions concernant :

- Une revue d'un nombre représentatif de lots, qu'ils aient été approuvés ou rejetés, et, le cas échéant, les dossiers de lots associés.

- Une revue des réclamations, des rappels de lots, des produits retournés ou récupérés, et les investigations menées en vertu de la section 211.192 (revue des enregistrements de production) pour chaque produit pharmaceutique. » (6)

Cette exigence est devenue applicable à partir du 28 mars 1979 et le terme de APR (Annual Product Review) apparaît par la suite.

Bien que le terme de revue annuelle qualité ne soit pas cité à l'époque, cette notion est retrouvée dès 2001 dans le chapitre 2.5 de la ligne directrice ICH Q7a publiée par la FDA et qui concerne les principes actifs pharmaceutiques. Cette dernière stipulant que des revues qualité doivent être conduites de façon annuelle afin d'évaluer la constance et la stabilité des procédés ainsi que d'évaluer le besoin de mise en place d'actions correctives. L'avantage des guides ICH étant qu'il soient communs aux trois grandes puissances de l'époque à savoir les États-Unis, l'Europe et le Japon.

Cette notion de revue annuelle qualité est également reprise en 2005 dans le BPF européennes (applicable en 2006) avec l'introduction du terme PQR (Product Quality Review).

La notion de revue annuelle qualité est donc très récente en France puisque les BPF européennes de 2005 l'introduisant n'ont été transposées en droit français qu'en 2009. La version en vigueur des BPF parue au bulletin officiel français est la version 2011/8bis datant de Juillet 2011, et se compose de 2 parties :

- Partie 1 : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain
- Partie 2 : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments. Cette partie reprend d'ailleurs en grande partie les exigences de l'ICH Q7.

L'application des BPF étant obligatoire en France pour tous les médicaments (au sens de l'article L5112 du Code de la Santé Publique), chaque fabricant de l'industrie pharmaceutique se doit de réaliser une revue qualité annuelle pour chacun de ses produits y compris ceux destinés à l'exportation.

Au départ vue comme une contrainte, la réalisation de telles revues qualité fait aujourd'hui partie intégrante du processus d'amélioration continue du système qualité pharmaceutique, lui-même décrit dans le document ICH Q10 ainsi que dans la norme ISO 9001. En effet, considérée

comme une exigence avec un certain nombre de sections à inclure, la revue qualité produit peut toutefois être abordée de manière différente d'un industriel à l'autre.

## B. DEFINITIONS ISSUES DE LA REGLEMENTATION

Répondant aux exigences réglementaires, la revue annuelle qualité produit est un véritable outil de gestion de la qualité et atout pour les industriels. Elle permet d'anticiper les éventuelles dérives des procédés par rapport aux spécifications et d'apporter les améliorations nécessaires. De ce fait, elle rend possible la revue des points qualité, réglementaires et techniques dans leur ensemble afin de garantir la maîtrise de la qualité du produit.

De nombreuses exigences et lignes directrices ont été publiées au sujet de la revue annuelle qualité. Cela confirme une réelle volonté des autorités d'accroître la confiance dans les produits fabriqués par les industries de santé mais également des composants actifs de ces produits.

Ainsi, les exigences réglementaires et qualité qui se sont amplifiées ces dernières années dans l'industrie pharmaceutique, exigent une traçabilité approfondie permettant de suivre la vie d'un produit tout au long de sa fabrication mais aussi la surveillance accrue des processus de fabrication.

### 1. *LA RQP SELON LES BPF*

Dans le chapitre 1 de la partie 1 du guide décrivant les bonnes pratiques de fabrication des médicaments publié par l'ANSM, et reprenant les BPF européennes, il est dit que « des revues qualité périodiques ou continues doivent être menées régulièrement » normalement chaque année. Celles-ci concernent tous les médicaments autorisés, y compris ceux destinés à l'exportation.

Le but étant de « vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés. »

Elles prennent en compte les revues précédentes et comprennent notamment :

- « Une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, notamment ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement, et en particulier la revue de la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives ;
- Une revue des « contrôles en cours de fabrication » critiques et des résultats des contrôles des produits finis ;
- Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies, ainsi que les investigations correspondantes ;
- Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et l'efficacité des actions correctives et préventives prises en conséquence ;
- Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;
- Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyées ou refusées, y compris celles de dossiers pour des pays tiers (exportation seulement) ;
- Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;
- Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;
- Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements ;
- Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché ;
- Le statut de qualification des principaux équipements et des utilités, par exemple les systèmes de traitement de l'air, de production et de distribution de l'eau ou de gaz comprimés, etc... ;
- Une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques tels que décrits au Chapitre 7 afin de s'assurer qu'ils sont à jour.

Le fabricant, l'exploitant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont différents, doivent examiner les résultats de cette revue et évaluer la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives et/ou préventives ou d'effectuer toute revalidation, dans le cadre

du système qualité pharmaceutique. Des procédures doivent décrire la gestion et le suivi de ces actions et l'efficacité de la mise en application de cette procédure doit être vérifiée lors des auto-inspections. Les revues de qualité peuvent être regroupées par type de produits, par exemple les formes sèches, les formes liquides ou les formes stériles, etc lorsque cela est scientifiquement justifié.

Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas le fabricant et/ou l'exploitant, un contrat et/ou cahier des charges technique doit être en place entre les différentes parties, définissant leurs responsabilités respectives dans la réalisation des revues qualité. » (4)

## 2. *LA RQP SELON L'ICH Q7A*

Le document ICH Q7a est une ligne directrice sur les bonnes pratiques de fabrication applicables aux ingrédients pharmaceutiques actifs. Le chapitre 2 section 5, traite des examens à réaliser dans le cadre de la revue annuelle qualité produit. À savoir :

- « Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques ainsi que des résultats d'analyse du principe actif critiques ;
- Une revue de tous les lots rejetés car non conformes aux spécifications ;
- Une revue de toutes les déviations ou non-conformités critiques ainsi que les investigations associées ;
- Une revue de tout changement réalisé concernant les procédés ou les méthodes analytiques ;
- Une revue des résultats du programme de surveillance de la stabilité ;
- Une revue de tous les retours, réclamations et rappels de lots liés à la qualité ;
- Une revue de l'efficacité des actions correctives.

Les résultats de cette revue qualité doivent être évalués de façon à déterminer si la mise en place d'actions correctives ou de revalidations est nécessaire. La raison de la mise en place de telles actions doit être documentée et celles-ci doivent être réalisées de manière efficace et rapide. »  
(26)

## C. LES OBJECTIFS DE LA REVUE QUALITE PRODUIT

Considérée comme un des fondements de l'assurance qualité, la revue qualité produit a un objectif principal, à savoir assurer une bonne maîtrise des procédés de fabrication afin d'obtenir un produit de qualité répondant aux spécifications.

Toutefois, il en découle d'autres objectifs qui sont :

- De déterminer le besoin de modifier les procédés de fabrication, de contrôle, de contrôle en cours de fabrication, ou encore les spécifications produit ;
- De vérifier la conformité avec les autorisations de mise sur le marché ;
- De vérifier la constance et la régularité des procédés de fabrication ;
- De déterminer le besoin de revalider les procédés existants ;
- D'identifier les améliorations procédés ou produit ;
- D'identifier toutes tendances défavorables ainsi que le besoin de mettre en place des actions correctives et préventives ;
- De déterminer la pertinence des spécifications matières premières et produits.

Il est également vrai que lors d'inspections par les autorités de santé, la revue qualité produit est souvent demandée car elle a également pour vocation de faire la synthèse d'une période de fabrication pour un produit donné. Elle est donc une source d'informations complètes pour les inspecteurs, notamment concernant la maîtrise de la qualité des produits fabriqués sur un site.

## D. LES ACTEURS IMPLIQUES DANS LA REVUE QUALITE PRODUIT

### *I. L'ASSURANCE QUALITE PRODUIT*

L'assurance qualité produit, qui fait partie intégrante du département assurance qualité, est répartie selon les différentes activités liées aux produits. Ainsi, pour chaque flux de fabrication on retrouve des pharmaciens assurance qualité produit, adjoints du pharmacien responsable du site de fabrication, qui sont entre autre, responsables de l'élaboration des revues annuelles qualité.



### **a) Missions du pharmacien assurance qualité produit**

Le pharmacien assurance qualité en industrie de santé, définit et met en œuvre la politique qualité de l'entreprise (23). Plus précisément, le pharmacien assurance qualité produit, lui, a pour mission de :

- Garantir la conformité réglementaire pour toutes les opérations pharmaceutiques,
- Libérer les lots de vracs et les produits finis,
- Coordonner les événements liés aux produits (déviations et réclamations),
- Approuver et suivre les plans d'actions correctives et préventives (CAPA),
- Réaliser la revue qualité produit,
- Accompagner en matière de BPF les opérateurs sur le terrain, préparer et suivre les inspections réglementaires et audits globaux,
- Conduire les audits internes,
- Approuver et suivre les plans qualité (documentation qualité, auto-inspections ...),
- Approuver les changements et superviser les plans d'actions suite aux demandes de changement,
- Approuver les qualifications périodiques et gérer le Plan Directeur de Validation du Site (PDVS),
- Gérer les rappels de lots si nécessaire.

Ainsi, dans le cadre de la revue qualité, le pharmacien assurance qualité produit établit la revue des écarts et des investigations et plans d'actions associés, le bilan sur l'état de la qualification des équipements, la validation de procédés, les méthodes de contrôle et le nettoyage des équipements, le bilan de la libération de lots sur la période de la revue, le bilan de la qualité du produit et intègre les recommandations, les plans d'actions et les décisions prises lors de la libération du lot. Il s'occupe également de l'état d'avancement des actions correctives et préventives de la revue précédente.

## 2. *LES ACTEURS SUPPORTS*

Nécessitant un investissement en temps et en ressources humaines, tous les départements qui composent une industrie pharmaceutique ont pour responsabilité de fournir à l'assurance qualité les données requises et contribuer au bon déroulement du processus de la revue qualité produit. De plus, la revue qualité se présente sous la forme d'un document approuvé par les responsables des départements impliqués de l'entreprise.

Les secteurs supports sont entre autre : la production, la pharmacovigilance, l'assurance qualité fournisseur, l'assurance qualité sous-traitance, le contrôle qualité, les affaires réglementaires, la biomathématique.

- La production est en charge de transmettre le suivi des contrôles en cours de fabrication critiques (temps de désagrégation, rendement, teneur en principe actif,...).
- La pharmacovigilance est responsable de fournir les chiffres et constats établis suite au recueil des notifications d'effets indésirables.
- L'assurance qualité fournisseur est responsable des bilans des réclamations fournisseurs des matières premières et des articles de conditionnement, le bilan de la qualification des fournisseurs et leurs audits.
- L'assurance qualité sous-traitance est responsable de la qualification des sous-traitants de produits finis (audits, réclamations, cahiers des charges) ainsi que du suivi qualité des sous-traitants.
- Le laboratoire de contrôle de la qualité prépare le bilan des résultats concernant les contrôles du produit fini, la revue des données de stabilité, l'examen des échantillons de contre-expertise et se prononce sur le degré de maîtrise de ces indicateurs.
- Les affaires réglementaires sont responsables de la clôture des demandes de changement avec impact réglementaire, de déposer de nouveaux enregistrements/variations sur la période et les engagements pris avec les autorités.
- La biomathématique est responsable de l'étude statistique des données des résultats analytiques ou du procédé qui leur a été communiqué (analyse de tendance, analyse de la capacité).

## E. LA MAITRISE STATISTIQUE DES PROCÉDES AU CENTRE DE LA REVUE QUALITE PRODUIT

### 1. *QUE DISENT LES BPF ?*

Dans l'annexe 1 des BPF traitant des méthodes et outils de gestion du risque, il est dit que des outils statistiques complémentaires peuvent intervenir en tant qu'aide et support à la gestion du risque qualité. En effet, ils peuvent permettre une estimation efficace des données, aider à déterminer l'importance des données et fiabiliser la prise de décision.

De nombreux outils statistiques sont couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique, dont l'analyse de la capacité des procédés.

### 2. *QUAND UTILISER L'ANALYSE DE CAPABILITE DES PROCÉDES ?*

L'analyse de capacité permet de déterminer si un procédé (processus, machine, ...) est capable de produire des résultats qui répondent au besoin du client (interne ou externe), lorsque celui-ci est maîtrisé.

En règle générale, la capacité d'un procédé est déterminée en comparant la largeur de la dispersion du procédé à la largeur de la dispersion de spécification, qui définit le degré maximal de variation autorisée selon les exigences internes ou externes. Lorsqu'un procédé présente une bonne capacité, la dispersion du procédé est inférieure à la dispersion de spécification.

L'analyse de capacité informe donc si le procédé est centré et ciblé. En outre, elle estime la proportion du produit qui ne respecte pas les spécifications.

### 3. *LES CAUSES DE DISPERSION*

Les procédés ne produisent pas toujours de la même façon et une dispersion des valeurs autour d'une moyenne est souvent constatée. En effet, de multiples phénomènes viennent influencer

la qualité du produit et les causes de la dispersion peuvent être retrouvées parmi les « 5M » : milieu, main d'œuvre, méthodes, machines et matières.

Deux catégories de causes de variabilité existent :

- Les causes communes : il s'agit de causes ne pouvant être identifiées et contrôlées dont l'effet global est aléatoire sur le processus. Elles sont nombreuses et dépendent des choix techniques, technologiques et humains effectués lors de la conception du procédé. Leur impact sur la dispersion du procédé est donc faible. La température d'un atelier, l'usure d'un outil ou l'hétérogénéité de la matière première utilisée en sont des exemples.
- Les causes spéciales : il s'agit d'une dispersion spécifique, explicable par une cause assignable et contrôlable. Elles se traduisent par des variations non aléatoires et non prévisibles à l'avance. Ces causes sont en général peu nombreuses et d'effet individuel important. Ainsi, leur impact sur la dispersion du procédé est important. Un dérèglement d'une machine, la casse d'un outil ou l'utilisation d'une matière différente en sont des exemples.

#### 4. *LES ETAPES DE MISE SOUS CONTROLE STATISTIQUE DU PROCÉDÉ*

En termes d'ingénierie du produit fini, la qualité du procédé se définit par rapport aux limites de tolérance établies pour un produit donné par les concepteurs et/ou les exigences du client.

Un produit sera déclaré bon si sa valeur  $X$  est comprise entre les limites de tolérance supérieure  $T_s$  et inférieure  $T_i$ . L'intervalle de tolérance (IT) égale à  $T_s - T_i$  représente donc la marge d'erreur dont dispose le fabricant.

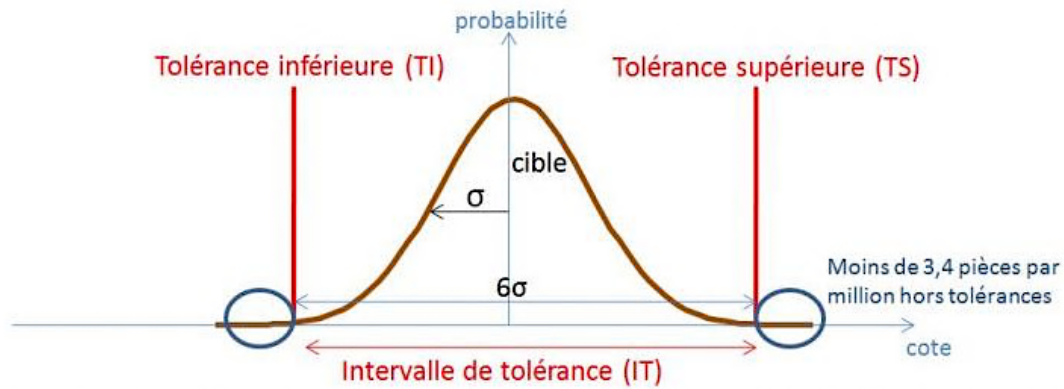


FIGURE 12 – DISPERSION TOTALE D'UN PROCÉDE (25)

Ici, plus de 99,73% ( $6\sigma$ ) des  $X$  de la population sont à l'intérieur de l'intervalle de tolérance et la moyenne de production  $m_0 = \text{cible}$ . Le procédé est sous contrôle, seules les causes communes sont présentes.

##### 5. LES INDICATEURS DE CAPABILITE SIMPLES

Les indicateurs de capacités simples  $C_m$ ,  $C_p$  et  $P_p$  évaluent l'aptitude intrinsèque du procédé, compte-tenu de sa variabilité propre, à réaliser l'opération qui lui est demandée en tenant compte de la taille de son intervalle de tolérance (IT). Ces coefficients sont déterminés dans le cas où la dispersion suit une tendance Normale.

Une tendance normale étant représentée par une courbe en forme de cloche, la courbe de Gauss. Cette représentation graphique symbolise une distribution théorique idéale où les valeurs observées sont réparties de façon équilibrée autour de la moyenne.

Il s'agit donc d'un prérequis indispensable qu'il faudra vérifier par le biais d'un test de normalité. L'un des plus connus et qui sera d'ailleurs utilisé dans le cadre de la revue qualité produit sur le site de Toulouse, est le test de Shapiro-Wilk.

### **a) Indice de capabilité machine Cm**

Le calcul de cet indice est réalisé sur une petite série de pièces (30 à 50) produites dans la continuité, et sans changer de réglage. Il s'agit d'une production à très court terme conduisant à une mesure dite instantanée.

Le Cm reste donc très intéressant pour connaître la capabilité dans le cadre d'une petite série ou d'une pré-industrialisation. Toutefois, il n'est généralement pas utilisé pour juger le processus.

### **b) Indice de capabilité de processus Cp**

Contrairement à Cm, il s'agit d'un indicateur de performance sur une courte période (une journée) et non à très court terme. L'évaluation de l'indice Cp est habituellement obtenue par plusieurs échantillonnages de  $n_i$  pièces à intervalles réguliers (carte de contrôle).

Ainsi, le processus est jugé :

- Non capable si  $Cp < 1$
- Tout juste capable si  $Cp = 1$
- Capable si  $Cp = 2$
- Performant si  $Cp > 2$

### **c) Indice de performance processus Pp**

Contrairement à Cp, il s'agit d'un indicateur de performance sur une période prolongée. Cet indicateur est donc un indicateur qualité représentatif de ce que va recevoir le client car il est typiquement mesuré sur la durée totale de production du lot client.

L'évaluation de l'indice Pp est habituellement obtenue par plusieurs échantillonnages de  $n_i$  pièces à intervalles réguliers sur la durée totale de la production du stock.

Ainsi, le processus est jugé :

- Non capable si  $Pp < 1$

- Tout juste capable si  $Pp = 1$
- Capable si  $Pp = 2$
- Performant si  $Pp > 2$

## 6. *INDICATEURS DE CAPABILITE CENTRES*

Un coefficient de capacité et de performance processus  $Cm$ ,  $Cp$  ou  $Pp > 1,33$  constitue une condition nécessaire mais non suffisante. En effet, il faut que la dispersion du processus soit non seulement inférieure à l'intervalle de tolérance, ce que permet de voir un coefficient simple de capacité, mais il est également nécessaire que le processus (sa moyenne) soit centré par rapport à l'intervalle de tolérance.

Les coefficients de capacité centrés  $Cmk$  (machine),  $Cpk$  (court terme) et de performance  $Ppk$  (long terme) renseignent sur le dérèglement du processus en terme de dérive par rapport à la cible et de dispersion.

Il est à noter que les valeurs des indicateurs de capacité centrés sont toujours inférieures à celles des indicateurs de capacité simples.

## 7. *COMPARAISON DES CAPABILITES SIMPLES ET CENTREES*

Le processus peut présenter une bonne dispersion  $Cp$  et  $Pp$  et différents centrages  $Cpk$  et  $Ppk$ .

Ainsi, si :

- $Cp$  ou  $Pp = 2$  et  $Cpk$  ou  $Ppk = 2$ , alors la capacité du procédé est excellente.
- $Cp$  ou  $Pp = 2$  et  $Cpk$  ou  $Ppk = 1,5$ , alors la capacité du procédé est bonne.
- $Cp$  ou  $Pp = 2$  et  $Cpk$  ou  $Ppk = 1$ , alors la capacité du procédé est moyenne.
- $Cp$  ou  $Pp = 2$  et  $Cpk$  ou  $Ppk = 0$ , alors la capacité du procédé est inacceptable.
- $Cp$  ou  $Pp = 2$  et  $Cpk$  ou  $Ppk = 0,5$ , alors la capacité du procédé est inacceptable.

## 8. *CONTROLE STATISTIQUE DU PROCESSUS : DECIDER DES ACTIONS*

L'analyse des indices de capabilité seule n'est pas suffisante, elle doit être complétée par une analyse par carte de contrôle. Trois cas de figure classiques :

- Les indices de capabilité sont très bons, et seules des causes spéciales apparaissent sur la carte de contrôle alors le processus est déclaré capable. On considère qu'il est donc possible de piloter directement le processus en utilisant la carte de contrôle adéquat.
- Les indices de capabilité sont « corrects » mais des causes spéciales et communes apparaissent sur la carte de contrôle : le processus est déclaré « capable », mais sous contrôle. Il est tout à fait possible et même souhaitable de piloter le processus à partir de ses limites naturelles. Il faut alors mettre en place en parallèle un projet visant à améliorer les performances du processus (amélioration continue).
- Les indices de capabilité sont mauvais et de nombreuses causes communes apparaissent sur la carte de contrôle : le processus est déclaré non capable. Le processus génère de lui-même de nombreuses variations sans que l'on puisse en trouver les causes. Il est nécessaire de reconcevoir le processus ou de revoir avec le client les spécifications.



### III. APPLICATION DE LA REVUE QUALITE PRODUIT A UNE FORME PHARMACEUTIQUE VETERINAIRE

#### A. BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH

##### 1. *L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE VETERINAIRE (19)*

L'industrie pharmaceutique et plus particulièrement l'industrie des produits pharmaceutiques destinés à l'animal, représente l'ensemble des activités économiques liées à la recherche, au développement, à la production, à la mise sur le marché et à la surveillance des médicaments pour la médecine vétérinaire. Elle se définit comme une entité visant à répondre aux besoins des vétérinaires, des propriétaires d'animaux ou des éleveurs en leur fournissant des médicaments nécessaires à l'amélioration de la santé des animaux, leur bien-être ou encore leur performance. Ainsi, elle garantit, par ses actions et innovations, de préserver la santé animale et donc la santé publique.

##### 2. *LE GROUPE BOEHRINGER INGELHEIM (21)*

Entreprise familiale depuis sa fondation, Boehringer Ingelheim figure parmi les 20 premières entreprises du médicament du monde. Tous ses collaborateurs créent de la valeur au quotidien en innovant dans les 3 grands métiers que sont la santé humaine, la santé animale et les produits biopharmaceutiques.

A Toulouse, le site de production de Boehringer Ingelheim Animal Health est, comme mentionné dans son nom, spécialisé dans la fabrication de médicaments à usage vétérinaire.

### *3. LES DIFFERENTES GAMMES DE PRODUITS DE BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH*

L'activité de Boehringer Ingelheim Animal Health concerne les produits à destination des animaux de compagnie, des porcs, des chevaux, des volailles, ainsi que des bovins.

Plus spécifiquement, celle du site de Toulouse est organisée en 4 départements de production et conditionnement :

- Production Formes Externes : antiparasitaires (ectoparasites, endoparasites),
- Production Formes Injectables (solutions, suspensions),
- Production Formes Sèches (solutions, comprimés),
- Production Biologique : Antigènes bactériens.

## **B. PREPARATION DE LA REVUE**

### *1. BUT ET CHAMP D'APPLICATION DE LA REVUE ANNUELLE QUALITE*

La revue annuelle qualité produit permet de s'assurer de la reproductibilité des procédés de fabrication, en évaluant les tendances afin d'analyser les éventuelles dérives et de déterminer si des changements dans les spécifications des composants ou du produit fini ou dans les procédures de fabrication ou de contrôle sont nécessaires.

Elle a pour but de :

- Contrôler la performance du produit, évaluer les tendances, détecter les dérives,
- Analyser l'impact d'évènements,
- Définir s'il y a nécessité de revalidation,
- Élaborer et mesurer l'efficacité des plans d'actions,
- Statuer sur la maîtrise effective des procédés de fabrication,
- Identifier les améliorations potentielles du produit et de son procédé

## 2. *FREQUENCE DE LA REVUE*

Les revues annuelles qualité produit doivent couvrir une période minimale de 12 mois de production. Elles sont étalées sur les premiers mois de l'année, sur une période de 12 mois glissants.

## 3. *RESPONSABILITES*

Le pharmacien assurance qualité produit/gamme coordonne la réalisation des revues.

L'ensemble des données des produits d'une même gamme peut être synthétisé sous la forme d'un rapport. Cela permet de compléter l'analyse produit par une évaluation de l'ensemble de la gamme (même forme pharmaceutique).

Chaque département est responsable de la communication des informations nécessaires à la revue qualité. Le travail en équipe est donc fondamental pour la constitution d'une revue qualité.

L'équipe est définie en fonction de la gamme de produit ou du produit concerné par la revue ; elle est composée de responsables différents selon la section de la revue abordée.

#### 4. CONTENU DE LA REVUE ANNUELLE QUALITE PRODUIT



FIGURE 13 – LES 17 THEMES CLES ABORDES DANS LA REVUE QUALITE PRODUIT

#### 5. SOURCE DES DONNEES

Le point de départ de la revue annuelle qualité produit repose sur la collecte exhaustive des suivis de l'analyse des données. Ces données sont issues des divers départements de l'entreprise : l'assurance qualité produit, le contrôle qualité, la production, l'assurance qualité fournisseur, la conformité réglementaire, la responsabilité pharmaceutique, la logistique, les biostatisticiens. Cette collecte est faite soit manuellement, soit par le transfert de données informatiques. Les outils informatiques tels que les ERP (Enterprise Resource Planning traduit en français par Progiciel de Gestion Intégrée est un logiciel permettant de gérer et suivre au quotidien, l'ensemble des informations et des services opérationnels), GoTrack (outil de gestion

des déviations et des CAPAs), Capver (outil de calcul de la capacité d'un processus) et le système de management du laboratoire (LIMS), sont utilisés pour récupérer les données utiles à la construction de la revue qualité produit. D'autres dossiers de suivi Excel sont également utilisés pour extraire les données.

## 6. *PRESENTATION DE LA REVUE QUALITE PRODUIT*

Chaque revue fait l'objet d'une présentation aux différentes parties prenantes impliquées dans la fabrication du produit. Elles seront donc informées sur la maîtrise de la qualité du produit.

A l'issue de la présentation, des avis sont émis sur le maintien et/ou les améliorations à apporter. Puis, la conclusion sur l'état de maîtrise du produit est consolidée dans un rapport final.

Cette présentation est donc un réel outil de communication permettant une prise de décision rapide en concertation avec les différents départements du site.

## 7. *DIFFUSION ET ARCHIVAGE DE LA REVUE QUALITE PRODUIT*

Le rapport final est approuvé et signé par les responsables des départements : la production, le contrôle qualité, l'assurance qualité et le pharmacien responsable du site.

Les originaux des plannings annuels, rapports et annexes du rapport sont archivés dans le département Assurance Qualité et sont conservés pendant la durée de vie commerciale du produit + 6 ans.

## C. LA REVUE ANNUELLE QUALITE D'UNE FORME EXTERNE

### 1. INTRODUCTION

L'introduction permet de présenter le produit ou la gamme de produits étudiés tout au long de la revue et la période étudiée.

Elle peut aussi mentionner les éventuelles actions de maintenance ou d'installation effectuées et affectant le processus de fabrication du produit.

### 2. SECTION 1 : GENERALITES DU PRODUIT

La section 1 de la revue renseigne sur les généralités du produit ou de la gamme de produit.

Cette section est donc présentée différemment selon que la revue qualité concerne un seul produit ou plusieurs produits d'une même gamme.

Dans le cadre d'une forme pharmaceutique externe (médicament contenu dans une pipette en plastique et destiné à être déposé sur la peau de l'animal ) la présentation en tant que gamme est envisagée.

#### a) Composition de la gamme

Différentes informations concernant les produits sont mentionnées et chaque produit est présenté de la sorte :

- Produits composant la gamme
- Différents stades de fabrication : pour la fabrication d'une forme externe il existe 3 stades de fabrication.
  - Le stade vrac : il s'agit du médicament à l'état liquide contenu dans une cuve.
  - Le stade réparti : il s'agit du médicament liquide introduit dans le conditionnement primaire (applicateur).

- Le stade produit fini : il s'agit des applicateurs assemblés et emballés dans le conditionnement secondaire (barquette).
- Composition du produit : les composants en principes actifs et excipients

<b>Nom du produit</b>	
<b>Principes actifs</b>	<b>Principe Actif A + Principe Actif B</b>
<b>Excipients</b>	

**TABLEAU 2 – COMPOSITION DU PRODUIT**

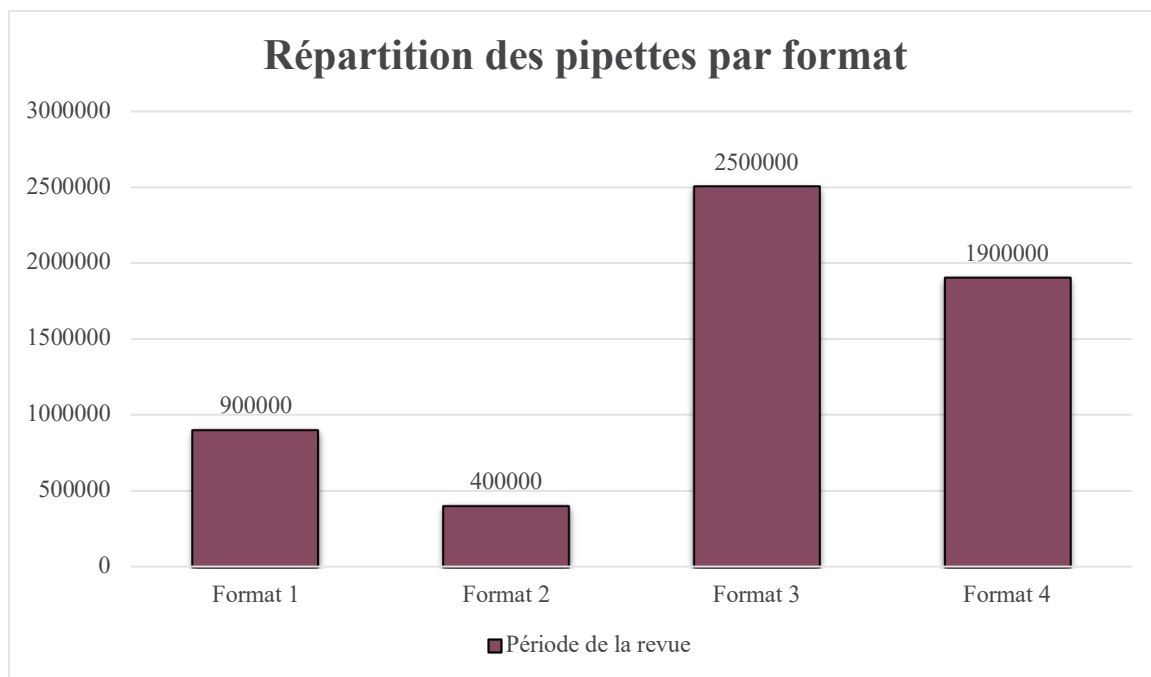
- Informations d'utilisation
- Forme pharmaceutique
  - Indications d'utilisation
  - Posologie
  - Durée de conservation
  - Différents formats commercialisés

### **b) Volumes fabriqués**

Le nombre de pipettes produites sur la période de la revue actuelle et précédente est mentionné.

La revue qualité fait mention du nombre de pipettes de la gamme produites sur la période de la revue.

Le but est de statuer sur l'augmentation ou la baisse du volume de pipettes fabriquées en comparant avec les données obtenues lors de la précédente revue.



**FIGURE 14 – GRAPHIQUE REPRESENTANT LE NOMBRE DE PRODUITS FABRIQUES SELON LES FORMATS**

### *3. SECTION 2 : REVUE DES MATIERES PREMIERES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT*

La section 2 se réfère à la revue qualité fournisseur qui établit la synthèse sur les données concernant les matières premières et les articles de conditionnement pris en compte dans la fabrication du produit. Notamment, la localisation des fournisseurs, les données réglementaires, les audits, les agréments qualités, etc...

Si le cas se présente, les faits marquants observés sur la période de la revue sont mentionnés.

Enfin, une conclusion sur la maîtrise et la qualité des fournisseurs est rédigée. Elle confirme que l'agrément des fournisseurs est maintenu au vu des données examinées ou au contraire s'il est nécessaire de rechercher d'autres fournisseurs permettant de répondre aux exigences établies.



#### 4. SECTION 3 : REVUE DES LOTS

La section 3 réalise l'état des lieux du nombre de lots de produit fabriqués pendant la période de la revue puis se concentre sur les lots rejetés ou acceptés avec restriction.

Tout d'abord une extraction des données issues d'un tableur Excel répertoriant tous les lots fabriqués est réalisée. Ce tableau Excel est lui-même une extraction informatique des données issues du logiciel Oracle qui répertorie tous les lots « libérés » sur la période de la revue.

Suite à cela, un tableau est créé afin de recenser tous les lots fabriqués sur la période de la revue et les classer selon leur stade et leur statut. Un graphique est également inséré dans cette section afin d'illustrer les chiffres.

Ces chiffres sont comparés avec ceux de la revue précédente afin d'avoir une vision sur l'augmentation ou la diminution de la production, sur l'évolution de la fabrication et donc des ventes du produit.

Stade / Statut	Accepté	Refusé	Restriction	Retraité	Total
Stade 40 (vrac)					
Stade 41 (Réparti)					
Stade 42 (Conditionné)					
<b>Total</b>					
%					<b>100%</b>

**TABLEAU 3 – BILAN QUANTITATIF DES LOTS SELON LEUR STATUT ET LEUR STADE**

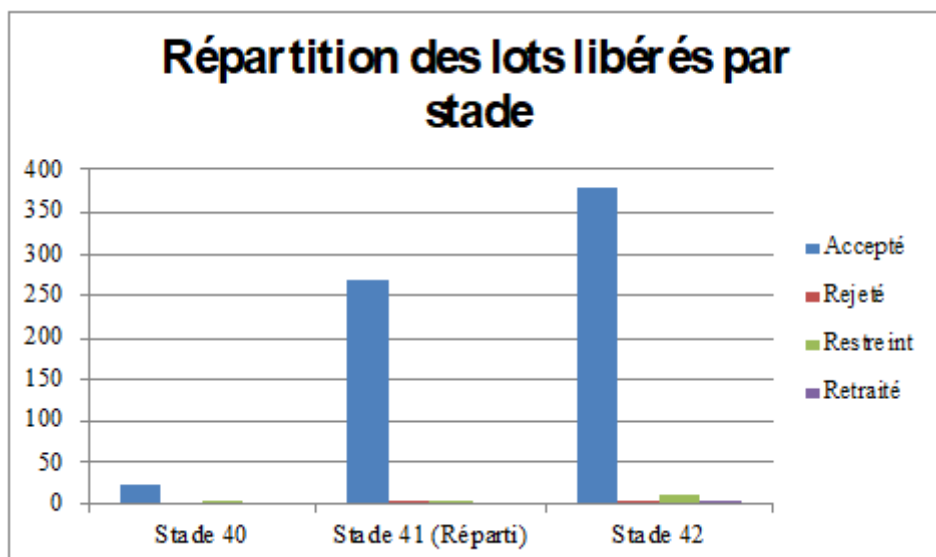


FIGURE 15 – GRAPHIQUE REPRESENTANT LES LOTS LIBERES

Pour une forme externe, il existe 3 stades : le stade vrac (40), le stade réparti (41) et le stade conditionné (42, produit fini) et 4 statuts de libération :

- Accepté (QA) : le lot peut être libéré par le pharmacien responsable,
- Rejeté (REJ) : interdiction de libération attribuée à un lot de produits ayant une qualité définitive considérée comme non conforme. Le lot ne peut être pas libéré par le pharmacien responsable, il sera détruit.
- Retraité (RECL) : le lot doit subir des opérations de retraitement afin de pouvoir être libéré par le pharmacien responsable.
  - Le retraitement est réalisé si une partie ou la totalité du lot est non-conforme, cela permet, par des actions supplémentaires, d'obtenir la qualité attendue. Ce sont des opérations qui sont peu fréquentes et concernent les opérations de conditionnement secondaires exclusivement. Il est également nécessaire de s'assurer que le retraitement n'affecte pas la qualité, l'efficacité, l'innocuité et la pureté du produit, permettant son utilisation jusqu'à sa période d'expiration.
- Accepté avec restriction (REST) : le lot peut être libéré par le pharmacien responsable, toutefois certaines restrictions lui sont appliquées.

- Ces restrictions de libération sont appliquées sur certains lots lorsque des conditions les contraignent à une libération uniquement dans les pays pour lesquels ils sont considérés conformes aux exigences réglementaires. Un lot pourra par exemple être conformes aux exigences qualité et réglementaire d'un pays « A » mais non conforme dans un pays « B ». Le lot sera donc libéré avec pour restriction de ne pas être vendu au pays « B ».

Suite à ce classement sous forme de tableau, un commentaire est ajouté afin de détailler les raisons pour lesquelles les lots ont été refusés ou libérés avec restriction.

## 5. SECTION 4 : REVUE DES DEVIATIONS ET DES RESULTATS HORS SPECIFICATIONS (OOS)

### a) Les déviations

Il s'agit ici de faire un bilan de tous les événements clôturés, majeurs et mineurs récurrents, liés aux lots mentionnés dans la section 2, ainsi que leurs investigations correspondantes et les actions prises en conséquence. Ce bilan est réalisé en prenant en compte la criticité de la déviation et du thème commun de certaines déviations.

Une déviation se définissant comme un écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit, pendant une étape de fabrication ou de contrôle, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit. Un écart peut donc concerner tous les départements et services de la société.

Sur le site de Toulouse, les écarts sont gérés par un outil informatique appelé GoTrack qui permet de suivre les écarts constatés, de mener les enquêtes nécessaires et de mettre en place les plans d'action afin de pallier à ces déviations et éviter leur récurrence.

En règle générale, le circuit d'une déviation sur le site commence avec sa création sur le logiciel. Différentes informations doivent être mentionnées et répondre aux questions suivantes : quoi ? où ? qui ? quand ? comment ? La date de survenue de l'événement, le nom de l'expert qualité, le site concerné, la zone impactée, la classification initiale de la déviation, son titre et sa description ainsi que les éventuels lots impactés doivent être renseignés. Les actions immédiates menées et recommandées sont également mentionnées.

Une fois le formulaire rempli, la déviation est enregistrée puis notifiée au responsable du secteur impacté par l'écart. Celui-ci évalue l'impact de l'événement et revoit la classification initiale de la déviation.

S'en suit une relecture par l'assurance qualité des informations contenues dans la déviation et notamment l'évaluation initiale de l'impact afin d'accepter la déviation. Il est possible que la déviation soit retournée à son créateur si le contenu n'est pas approuvé.

À la suite de la création de la déviation, deux options existent :

- La création et la réalisation d'une action de correction,
- La création et la réalisation d'une investigation à plusieurs étapes.

Dans le cas de l'ouverture d'une investigation, la détermination des causes racines de l'écart est réalisée et un plan CAPA décidé. Là encore un certain nombre d'information doit être renseigné :

- Qui réalise l'action ?
- Date à laquelle l'action doit être faite,
- Titre de l'action et sa description détaillée,
- Nom de la personne en assurance qualité responsable du secteur impacté.

Le projet CAPA est donc assigné à une personne qui devra réaliser l'action. Pour finir, une fois l'action réalisée, le responsable assurance qualité du secteur impacté devra relire le formulaire et réaliser une revue d'efficacité afin de pouvoir l'approuver et clôturer la déviation.

Le risque en termes d'impact potentiel sur la conformité, pour le patient et/ou pour l'utilisateur (pour les produits vétérinaires), basé sur les attributs du produit tels que sa sécurité, qualité, identité, pureté et efficacité est évalué pour chaque lot concerné par la déviation, y compris pour les lots de produits déjà distribués.

Ainsi, dans la base de données à partir de laquelle sont extraites les déviations mentionnées dans cette section, plusieurs degrés de criticité existent :

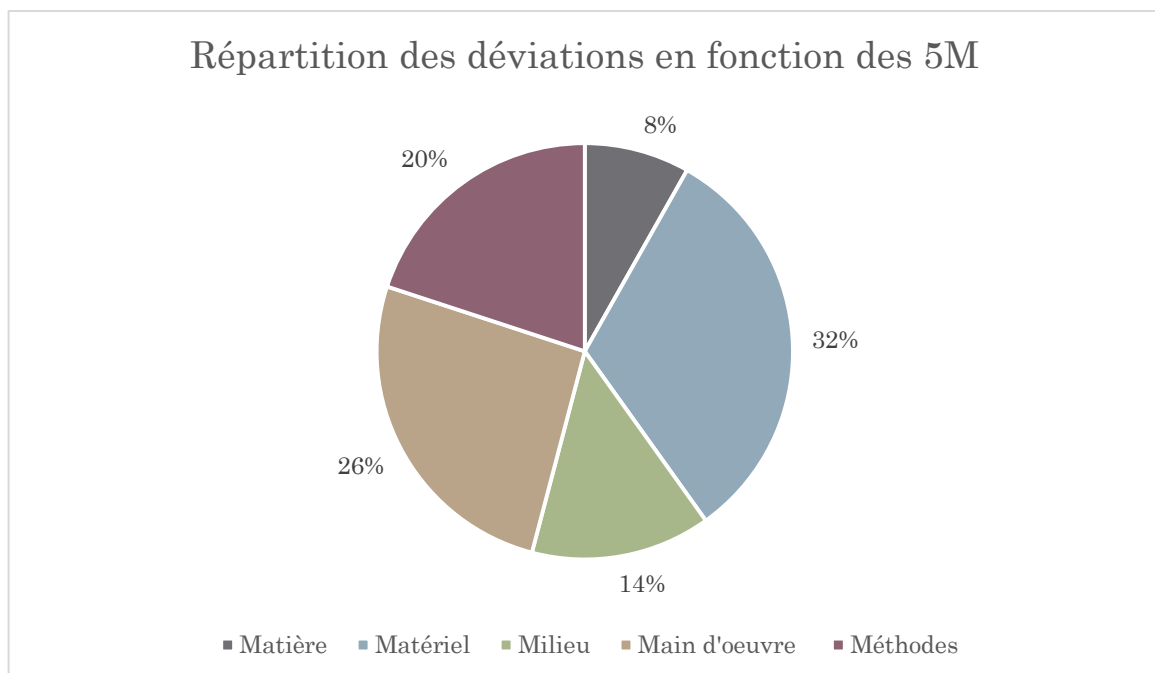
- Criticité majeure avec impact potentiel sur le marché :
  - o Se dit d'une déviation ayant un impact potentiel sur les caractéristiques essentielles du produit,

- Et/ou conduit à fabriquer un produit hors du processus validé ou à utiliser des systèmes BPF/BPD en dehors de la plage validée,
  - Et/ou représente une non-conformité à l'autorisation de mise sur le marché ou à la spécification, constitue une non-conformité significative aux directives des BPF/BPD et/ou aux dossiers réglementaires.
- Criticité mineure : se dit d'une déviation ayant une probabilité nulle ou faible d'impact sur les caractéristiques essentielles du produit, des matières, d'un équipement, des procédés, des tests ou systèmes.

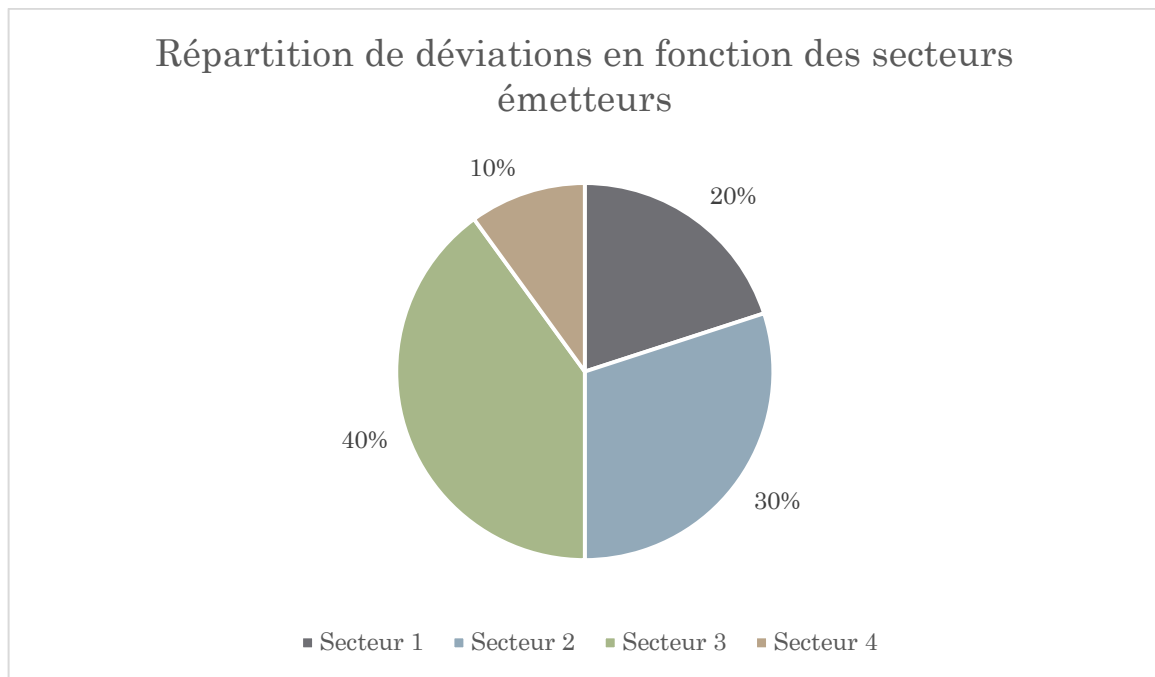
Toute déviation majeure ou mineure récurrente sera décrite de la sorte :

- Description de la déviation en une phrase,
- Cause racine identifiée après investigation,
- Impact sur la qualité du produit,
- Actions immédiates et CAPA (actions correctives et préventives) mises en place.

Par la suite, les déviations sont réparties en fonction des 5M (matière, matériel, méthode, main d'œuvre, milieu) et du secteur émetteur. Cette répartition permet de mettre en évidence les principales causes des déviations ainsi que les principaux secteurs impactés.



**FIGURE 16 – REPARTITION DES DEVIATIONS SELON LES 5M**



**FIGURE 17 – REPARTITION DES DEVIATIONS SELON LES SECTEURS EMETTEURS**

Pour finir, une comparaison avec les résultats obtenus et mentionnés dans la précédente revue est faite afin de garder une vision juste des événements se produisant sur le site et notamment durant le flux de fabrication du produit.

### **b) Les OOS**

La libération d'un produit est conditionnée par la conformité des résultats d'analyses réalisées par le laboratoire de contrôle de la qualité. D'après un plan d'échantillonnage, le laboratoire prélève puis analyse les différents composants et matières qui constituent le produit. Les résultats obtenus sont ensuite comparés aux spécifications établies.

Ainsi, un résultat OOS (Out Of Specification) est un résultat non conforme aux spécifications approuvées ou aux critères d'acceptation établis dans les dossiers d'enregistrement. Ce résultat est émis par le laboratoire de contrôle et peut concerner une matière première, un article de conditionnement, le produit fini, un contrôle environnemental ou encore l'eau utilisée sur le site.

Avant l'émission d'un OOS confirmé, une investigation, qui peut passer par des ré-analyses, est menée afin d'écartier toute cause analytique sur le résultat hors spécification.

Lorsque l'OOS est confirmé, cela donne lieu à un statut CQ (Contrôle Qualité) non conforme. Il est ensuite de la responsabilité du pharmacien assurance qualité produit de décider du devenir du lot.

Plusieurs causes peuvent engendrer l'émission d'une OOS :

- Des dosages non conformes d'un composant,
- Des impuretés retrouvées,
- Des articles de conditionnement non conformes,
- Un aspect final du produit non conforme.

Ainsi les OOS constituent des données importantes qui impactent considérablement le statut final accordé à un lot. Elles font régulièrement l'objet d'un retraitement voire d'un refus de lot. Un des cas les plus probants est la non-conformité sur un dosage en principe actif.

Il est à noter que certaines OOS relatives aux matières premières et articles de conditionnement font l'objet d'une étude plus approfondie lors de la rédaction de la revue fournisseurs. Ces OOS sont suivies auprès des fournisseurs via le système de réclamation.

Comme pour les déviations, une comparaison du nombre d'OOS détectées est faite par rapport à la revue précédente. Un bilan est ensuite établi afin de déterminer un plan d'action ayant pour objectif de diminuer la récurrence des OOS dans le futur. Par exemple, la modification de la péremption d'un produit si plusieurs OOS sont constatées durant les études de stabilité.

## 6. SECTION 5 : REVUE DES CAPA

Il s'agit ici de faire un bilan de toutes les CAPA (actions correctives et préventives) clôturées et ouvertes liées aux déviations mentionnées dans la section 4 ainsi que de l'efficacité des actions prises.

Les CAPAs constituent un outil incontournable de la revue qualité produit. En effet, ce sont des actions mises en œuvre suite à la détection des différentes anomalies et à l'émission des

déviations. Elles visent à proposer et mettre en place des solutions aux problèmes rencontrés lors de la fabrication des produits. Il existe différentes actions :

- Les actions immédiates qui sont mises en place afin de sécuriser un lot.
- Les actions curatives qui sont entreprises afin d'éliminer la non-conformité.
- Les actions correctives qui ont pour but d'éliminer la cause d'une non-conformité afin d'éviter sa récurrence.
- Les actions préventives qui elles sont destinées à éviter l'apparition d'une éventuelle non-conformité.

Tous les délais de clôture des actions sont suivis, et dans le cas où certaines actions sont non clôturées et hors délai, un justificatif doit être ajouté et un nouveau délai proposé.

Dans la revue, deux parties sont donc traitées les CAPA clôturées ainsi que les CAPA en cours d'implémentation et leur état d'avancement. Pour chaque CAPA il convient de mentionner son résumé et la déviation associée.

## *7. SECTION 6 : REVUE DES RESULTATS EN COURS DE FABRICATION (IN PROCESS CONTROLS – IPC) ET DES RESULTATS DE RESULTATS*

Cette partie fournit les données des paramètres qualité produit critiques obtenues sur la période de la revue ainsi que les calculs de capabilité ou les analyses de tendance des paramètres qualité critiques selon les critères définis et qui seront présentés ci-dessous. Il s'agit de données analytiques qui sont obtenues grâce à la réalisation de tests sur le produit fini par le laboratoire de contrôle de la qualité.

### **a) Analyse de tendance des contrôles en cours de fabrication (IPC)**

Les IPC (In Process Controls) sont les contrôles réalisés en cours de fabrication d'un produit pharmaceutique dans le but de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le procédé de fabrication, afin de s'assurer que le produit est conforme aux spécifications.



Au cours de ces contrôles, différents paramètres sont analysés, et notamment :

- Le remplissage de la pipette,
- Le marquage des blisters,
- Etc...

Les valeurs obtenues doivent être dans les normes fournies par les spécifications ou les normes internes. Lorsqu'une non-conformité est détectée, celle-ci est déclarée en tant que déviation et traitée selon la procédure en vigueur. Elle devra être investiguée et justifiée pour la libération du lot concerné par ces valeurs.

### **b) Analyse de tendance du titre en principe actif**

Cette sous-section a pour but d'analyser la capabilité du procédé de fabrication des pipettes. La capabilité se définissant comme l'aptitude, la capacité d'un procédé de production à fabriquer un produit de manière à respecter les spécifications et dans le but d'atteindre le niveau de qualité requis.

La capabilité du procédé est ici évaluée par le calcul des indices de capabilité simples. Ils permettent d'évaluer la performance et la robustesse du procédé par rapport aux limites déterminées. Ils permettent également de mettre en évidence d'éventuelles dérives afin de mettre en place, si besoin, des actions correctives pour le bon contrôle du procédé.

Ces indices sont calculés à minima sur les titres en actif des produits finis (qui sont donc des données quantitatives), à l'aide de l'outil Capver. Les indices utilisés afin de déterminer la capabilité du procédé sont les suivants :

- $C_p$ ,
- $C_{pk}$ ,
- $C_{np}$ ,
- $C_{npk}$ .

Les indices  $C_p/C_{pk}$  sont utilisés lorsque les données suivent une distribution normale. Ces indices sont remplacés par  $C_{np}/C_{npk}$  dans le cas où les données ne suivent pas une distribution normale.

De plus, afin d'évaluer la performance du procédé, deux paramètres sont calculés :

- La moyenne (paramètre de position) : indicateur résumant l'information fournie par un ensemble des valeurs observées.
- L'écart-type (paramètre de dispersion) : mesure la dispersion des valeurs de la distribution.
- Le coefficient de variation en % (paramètre de dispersion relative) : permet de juger de la dispersion des valeurs autour de la moyenne.

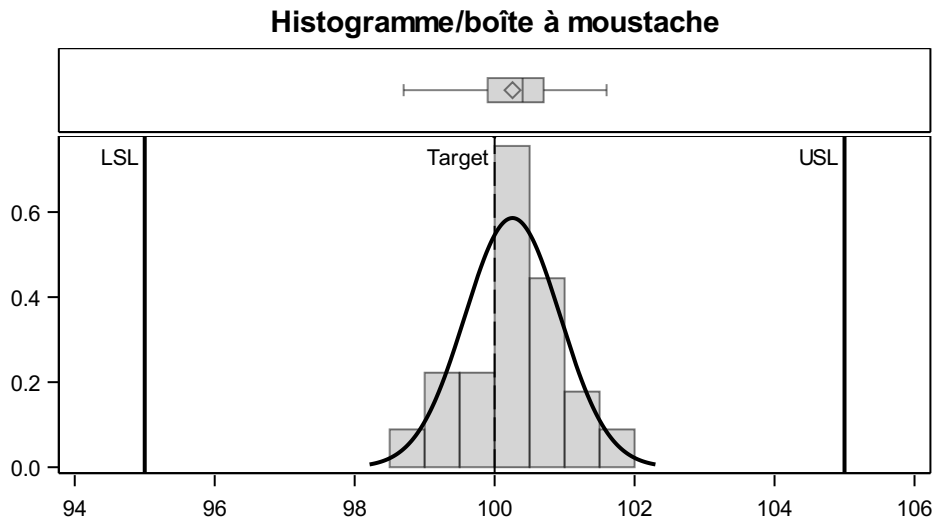
Les calculs sont effectués sur un nombre de lots suffisants :

- S'il y a plus de 10 lots libérés sur une période donnée, le calcul de la capacité est possible.
- Si moins de 10 lots ont été libérés sur la période donnée, il faut utiliser les lots des périodes précédentes (sur 3 ans maximum) afin d'avoir le nombre approprié de lots. Dans ce cas, l'ensemble des résultats de chaque période (année) doit être pris en compte.
- Si moins de 10 lots ont été libérés sur 3 ans ou qu'aucun calcul statistique n'est réalisable, alors une courbe de tendance est fournie.

Le cas échéant, les résultats OOS (hors spécifications) et OOT (hors tendance) sont intégrés aux calculs des capacités, seules les éventuelles données invalides sont écartées car elles ne sont pas représentatives du procédé.

L'interprétation des résultats est ensuite réalisée et :

- Si  $C_p = C_{pk}$  alors le procédé est centré.
- Si  $C_{pk} < 1$  alors le procédé est non capable.
- Si  $1 < C_{pk} < 1,33$  alors le procédé est capable et donne un produit conforme.
- Si  $1,33 < C_{pk} < 2$  alors le procédé a une bonne capacité.
- Enfin, si  $C_{pk} > 2$  alors le procédé a une très bonne capacité.



**FIGURE 18 – COURBE D'UN PROCÉDÉ CAPABLE ET CENTRE**

À titre d'exemple, sur ce graphique, on observe une distribution centrée sur la cible et à l'intérieure de l'intervalle de tolérance. La capacité de ce procédé est donc très bonne.

<b>Étude de capacité</b>		
<b>Indices</b>	<b>Estimation</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>
Cp	2.45	[1.94 ; 2.96]
Cpk	2.32	[1.83 ; 2.82]

**FIGURE 19 – MISE EN FORME DES RESULTATS DE CAPABILITE DANS CAPVER**

Un procédé est donc considéré comme capable dès que la valeur du Cpk est supérieure à 1. Dans ce cas-là, la moyenne des résultats + 3 écarts type se situe à l'intérieur des spécifications et statistiquement 99,73% des résultats obtenus sont conformes (représentant 3 produits non conformes sur 1000 produits fabriqués).

Le but pour l'entreprise étant d'obtenir un Cpk > 2 et donc d'obtenir la moyenne des résultats + 6 écarts type se situant à l'intérieur des spécifications, car le procédé est alors très bien maîtrisé et le risque d'obtenir des non conformités est très faible.

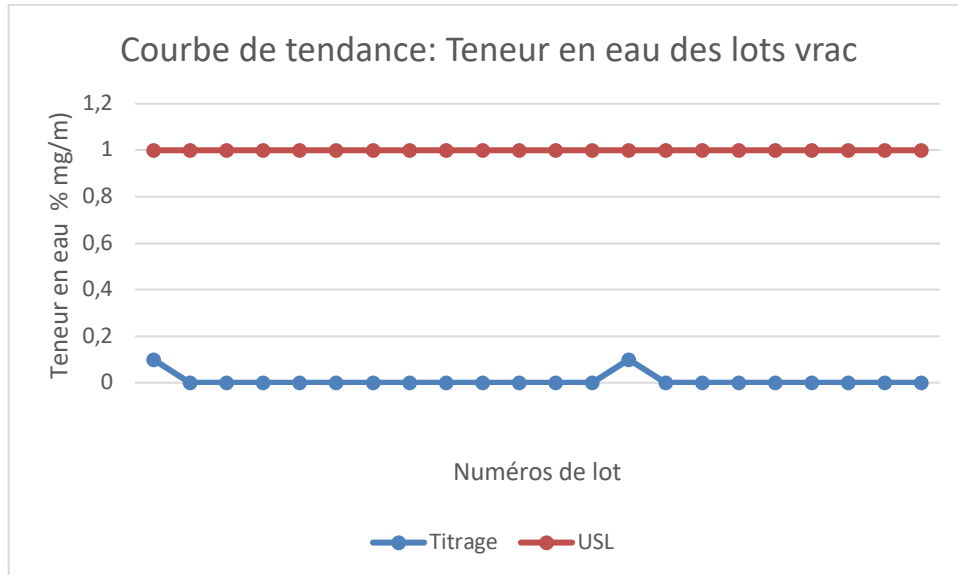
Produit	Analyse	Capabilité (Cpk/Cnpg)			Risque d'OOS			OOS observés			Commentaires
		2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
Produit X (vrac)	Teneur en eau	Manque de modalités	Manque de modalités	Manque de modalités	-	-	-	-	-	0,00%	. Toutes les observations sont dans les spécifications. . Tous les lots sont conformes. . <b>Capabilité assimilée acceptable.</b>
	Titre en principe actif A	Manque de modalités	Manque de modalités	Manque de modalités	-	-	-	-	-	0,00%	. Toutes les observations sont dans les spécifications. . Tous les lots sont conformes. . <b>Capabilité assimilée acceptable.</b>
	Titre en principe actif B	Manque de modalités	Manque de modalités	Manque de modalités	-	-	-	-	-	0,00%	. Toutes les observations sont dans les spécifications. . Tous les lots sont conformes. . <b>Capabilité assimilée acceptable.</b>
Produit X (répartis)	Teneur en eau	Manque de modalités	Manque de modalités	Manque de modalités	-	-	-	-	-	0,00%	. Toutes les observations sont dans les spécifications. . Tous les lots sont conformes. . <b>Capabilité assimilée acceptable.</b>
	Titre en principe actif A (tous formats)	-	Cnpg = 1,60	Cnpg = 1,05	-	< 0,01%	0,04%	-	0	0,00%	. <b>Capabilité acceptable du procédé</b> . Tous les lots sont conformes. . Procédé <b>non constant</b> . Présence d'un risque de non-conformité avec risques d'OOS = 0,04%. . Pas d'OOS observés (0%).
	Titre en principe actif A (Format 1)	Cpk = 1,00	Cpk = 0,95	Cpk = 0,72 Cpk 2 = 0,80	0,14%	0,23%	1,64%	0%	0%	4,35%	. <b>Procédé non capable</b> . Augmentation progressive du titre en principe actif A. . 1 lot hors spécification . Procédé constant . OOS observés = 4,35%. . Présence d'un risque de non-conformité avec risques d'OOS = 1,64%
Produit X (répartis)	Titre en principe actif A (Format 2)	Cpk = 0,86	Cpk = 0,79	Cpk = 1,00	0,72%	0,96%	0,13%	0%	0%	0%	. <b>Capabilité acceptable du procédé</b> . Tous les lots sont conformes. . Procédé constant . Présence d'un risque de non-conformité avec risques d'OOS = 0,13%

Produit	Analyse	Capabilité (Cpk/Cnpk)			Risque d'OOS			OOS observés			Commentaires
		2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
											. Pas d'OOS observés (0%).
	Titre en principe actif A (Format 3)	Cpk = 1,24	Cpk = 1,40	Cpk = 1,06	0,02%	< 0,01%	0,09%	0%	0%	0%	. <b>Capabilité du procédé acceptable.</b> . Tous les lots sont conformes malgré une augmentation du titre. . Procédé non constant . Présence d'un risque de non-conformité avec risques d'OOS = 0,09% . Pas d'OOS observés (0%).
	Titre en principe actif A (Format 4)	Cpk = 1,24	Cpk = 1,35	Cnpk = 0,92	0,01%	< 0,01%	0,49%	0%	0%	0%	. <b>Procédé non capable</b> . Tous les lots sont conformes. . Procédé non constant . Présence d'un risque de non-conformité avec risques d'OOS = 0,49% . Pas d'OOS observés (0%).
	Titre en principe actif A (Format 5)	Cpk = 1,44	Cpk = 1,38	Cnpk = 0,93	< 0,01%	< 0,01%	0,39%	0%	0%	0%	. <b>Procédé non capable</b> . Tous les lots sont conformes malgré une augmentation progressive du titre . Procédé non constant . Présence d'un risque de non-conformité avec risques d'OOS = 0,12% . Pas d'OOS observés (0%).
Produit X (répartis)	Titre en principe actif B (tous formats)	Manque de modalités	Cnpk = 1,52	Manque de modalités	-	< 0,01%	-	-	0%	0%	. Tous les lots sont conformes. . Toutes les observations sont dans les spécifications. . <b>Capabilité assimilée acceptable.</b>
	Titre en principe actif B (Format 1)	Cnpk = 1,07	Cpk = 1,45	Cpk = 0,90	0,02%	< 0,01%	0,46%	0%	0%	0%	. <b>Procédé non capable</b> . Tous les lots sont conformes malgré une augmentation progressive du titre . Procédé constant . Présence d'un risque de non-conformité avec risques d'OOS = 0,46% . Pas d'OOS observés (0%).
	Titre en principe actif B (Format 2)	Cnpk = 0,88	Cpk = 0,91	Cpk = 1,20	0,69%	0,34%	0,02%	0%	0%	0%	. <b>Capabilité du procédé acceptable</b> . Tous les lots sont conformes. . Procédé constant . Présence d'un risque de non-conformité avec risqué d'OOS =

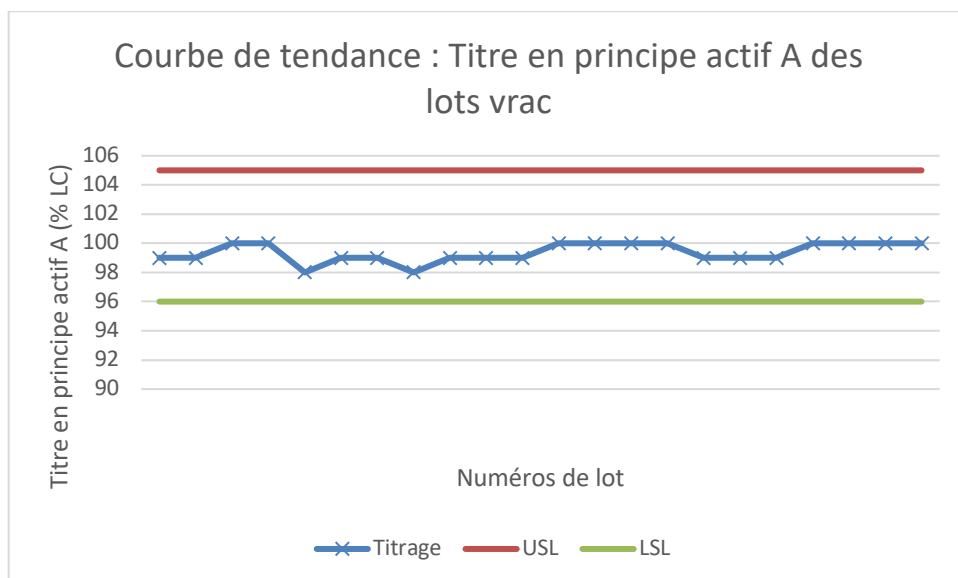
Produit	Analyse	Capabilité (Cpk/Cnpg)			Risque d'OOS			OOS observés			Commentaires
		2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
Produit X (répartis)											0.02% . Pas d'OOS observés (0%).
	Titre en principe actif B (Format 3)	Cnpg = 1,40	Cpk = 1,17	Cpk = 1,77	< 0,01%	0,02%	<0,01%	0%	0%	0%	. <b>Bonne capabilité du procédé.</b> . Tous les lots sont conformes. . Procédé constant . Pas de risques de non-conformité avec risque d'OOS <0.01% . Pas d'OOS observés (0%).
	Titre en principe actif B (Format 4)	Cpk = 1,81	Cpk = 1,22	Cpk = 1,67	< 0,01%	< 0,01%	<0,01%	0%	0%	0%	. <b>Bonne capabilité du procédé</b> . Tous les lots sont conformes. . Procédé non constant . Pas de risques de non-conformités avec risque d'OOS <0.01% . Pas d'OOS observés (0%).
	Titre en principe actif B (Format 5)	Cpk = 1,82	Cpk = 1,48	Cpk = 2,00	< 0,01%	< 0,01%	<0,01%	0%	0%	0%	. <b>Très bonne capabilité du procédé.</b> . Tous les lots sont conformes. . Procédé constant . Absence de risques de non-conformités avec risque d'OOS <0.01% . Pas d'OOS observés (0%).

**TABEAU 4 – TABEAU DE COMPARAISON DES CAPABILITES DU PROCEDE DE FABRICATION DES PIPETTES DE PRODUIT X**

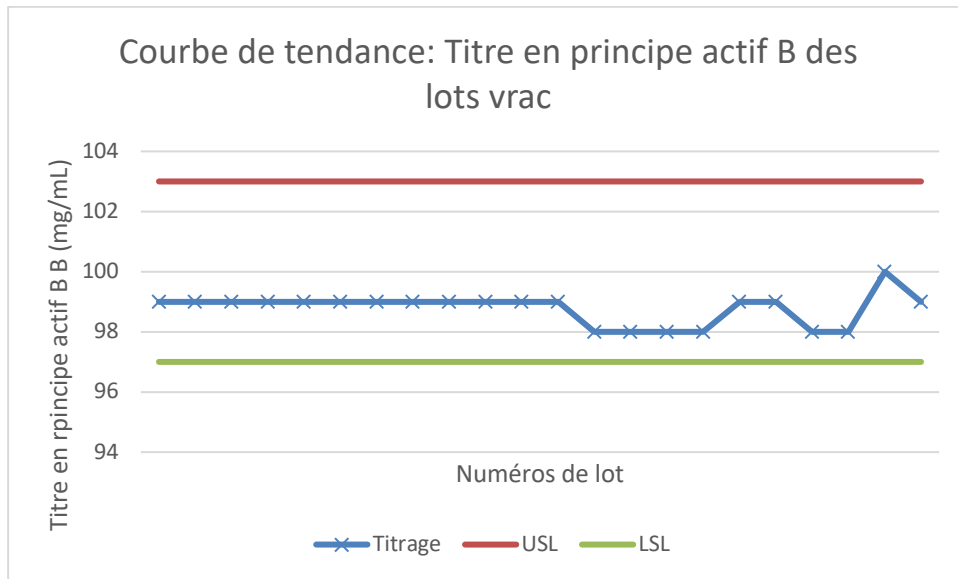
Les courbes de tendance sont ensuite ajoutées et permettent d'apprécier l'évolution des données analytiques, à savoir les concentrations en principe actif, sur la période de la revue étudiée.



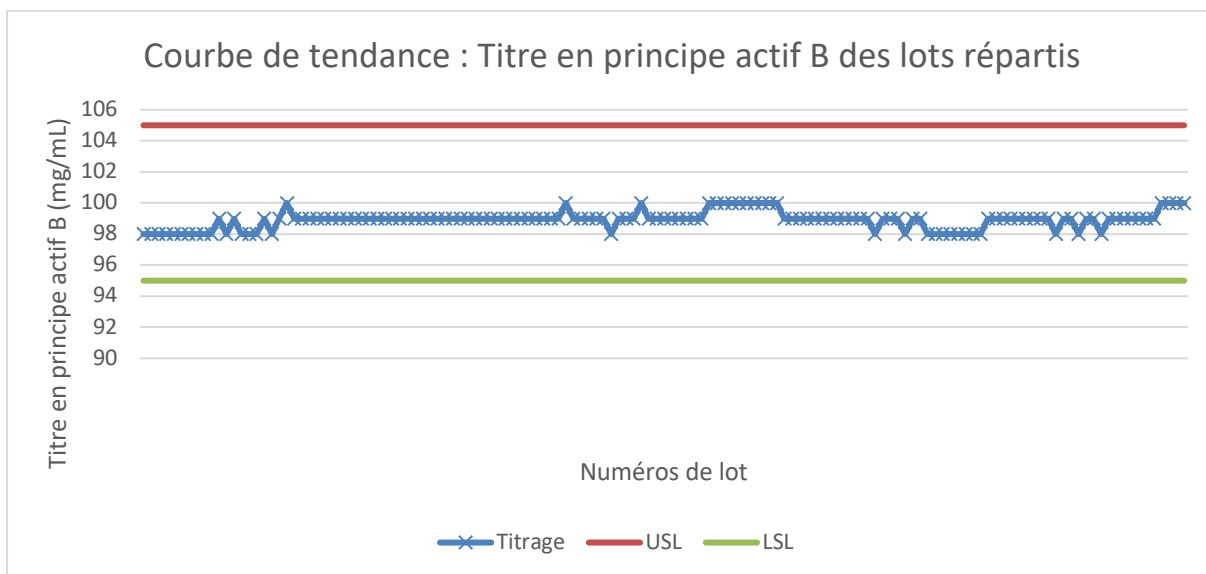
**FIGURE 20 – COURBE DE TENDANCE DE LA TENEUR EN EAU DES LOTS VRAC**



**FIGURE 21 – COURBE DE TENDANCE DU TITRE EN PRINCIPE ACTIF A DES LOTS VRAC**







**FIGURE 24 – COURBE DE TENDANCE DU TITRE EN PRINCIPE ACTIF B DES LOTS REPARTIS**

Pour les produits finis, et dans le cas de procédés non capables, une explication est fournie, et si possible, une action est identifiée pour améliorer le procédé. Pour comprendre l'origine du problème, il faut étudier l'historique de la capacité du produit sur les 3 dernières années afin d'identifier si le procédé est stable, s'il est lié à un événement particulier ou s'il est corrélé avec la capacité matière. Cette comparaison des données des revues précédentes rend possible l'identification d'anomalies.

Ainsi les analyses des capacités et de tendance, doivent confirmer que les résultats sont dans la tendance définie et le statut de la validation de procédé est évalué en conséquence.

## 8. SECTION 7 : REVUE DES ANALYSES DE TENDANCE

Dans cette partie se trouve la synthèse des analyses de tendance effectuées selon le type de produit et donc de sa forme pharmaceutique.

Selon que le produit est stérile ou pas, on y trouve les résultats des contrôles sur l'eau, la charge en endotoxines, la biocharge, la stérilité et les contrôles sur l'environnement.

Pour les formes externes, les contrôles ci-dessous sont réalisés :

<b>Point de prélèvement</b>		XX-YX-XX
<b>Dioxyde de carbone</b>		< 1 ppm
<b>Monoxyde de carbone</b>		1 ppm
<b>Oxygène</b>		2 ppm
<b>Humidité</b>		9 ppm
<b>Pureté</b>		100,0%
<b>Microbiologie</b>	<b>TSA</b>	NA
	<b>TSA-ASR</b>	NA
	<b>Sabouraud</b>	NA
<b>Comptage particulaire</b>	<b>0,5 µm</b>	NA
	<b>5,0 µm</b>	NA
<b>Conclusion</b>		Conforme

**TABLEAU 5 – TABLEAU REGROUPANT LES RESULTATS DES ANALYSES DE TENDANCE REALISEES**

*9. SECTION 8 : REVUE DES RESULTATS DES ETUDES DE STABILITE*

Ici, se retrouve la synthèse des données de stabilité en cours et des tendances observées. Dans le cas de produits approuvés par la FDA, une présentation des résultats de la revue des échantillons de contre-expertise est faite.

Il existe différentes conditions pour lesquelles les études de stabilité sont exigées et cela en fonction de la phase du cycle du vie du médicament :

- En amont de la commercialisation : Ce sont des études qui ont pour objectif la mise au point du médicament afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché.
- Durant la phase de commercialisation : Aussi appelées études de stabilité « Ongoing », ces études ont pour objectif de rechercher d'éventuelles dérives de stabilité.

Stabilité initiée en	Format applicateur	Numéro de protocole	Numéro de lot	Origine demande	Type d'étude
2018	Format 1			Surveillance produit	Ongoing
2018	Format 2			Surveillance produit	Ongoing
2018	Format 3			Surveillance produit	Ongoing
2018	Format 4			Surveillance produit	Ongoing

**TABLEAU 6 – TABLEAU REGROUPANT LES ETUDES DE STABILITE REALISEES PENDANT LA PERIODE DE LA REVUE**

En effet, tous les médicaments, humains comme vétérinaires, sont soumis à des études de stabilité systématiques (1 lot/an). Elles confirment des informations sur les éventuelles variations de la qualité d'un médicament qui se produisent avec le temps et l'influence de différents facteurs environnementaux ou même intrinsèques, dans la mesure où les études sont réalisées selon des conditions très précises de température, d'humidité (conditions ICH).

De plus, une instabilité du produit peut entraîner des altérations physico-chimiques, une perte d'efficacité ou encore une augmentation des effets secondaires indésirables qu'il convient de prévenir et d'anticiper au plus tôt.

Ainsi, toute étude de stabilité non conforme donnera lieu à l'émission d'une déviation type OOS. En fonction des résultats et des OOS, de nouvelles études voire des plans d'actions peuvent être définis.

#### *10. SECTION 9 : REVUE DES DEMANDES DE CHANGEMENT*

Une demande de changement (encore appelée change request) se définit comme une modification planifiée, faite sur un système, processus ou produit et qui peut affecter les caractéristiques du produit final.

En effet, quel que soit le changement initié dans les activités de production, celui-ci peut avoir un impact sur le produit et tous les processus qui l'entourent.

Il existe deux types de modifications, gérées par des procédures différentes :

- Les changements « classiques » sans impact réglementaire
- Les changements avec impact réglementaire pouvant conduire à une variation de l'autorisation initiale de mise sur le marché.

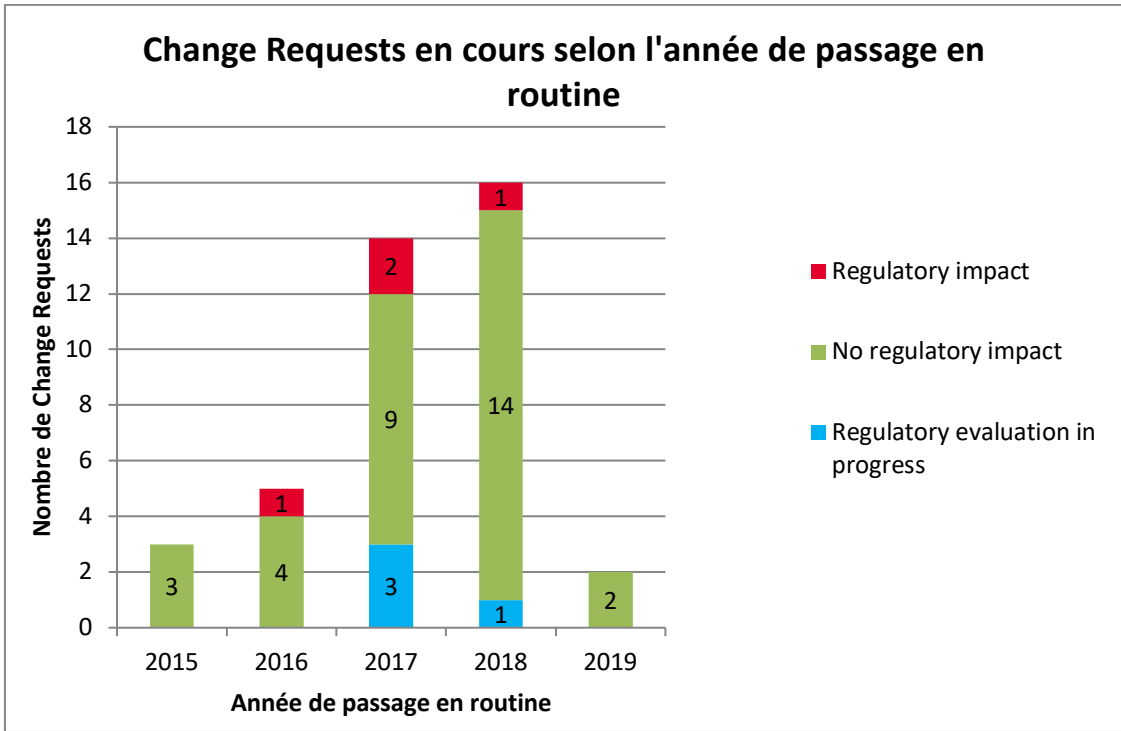
Ci-dessous, quelques exemples de catégories impactées par une demande de changement :

- Changement dans le processus de fabrication, de contrôle,
- Changement du lieu de fabrication,
- Changement de fournisseur de matières premières,
- Changement de méthode de nettoyage, de spécifications, etc...

Cette partie établit le bilan des change requests et de leurs impacts. Une distinction est faite entre les change requests ayant un impact réglementaire de ceux qui n'en ont pas.

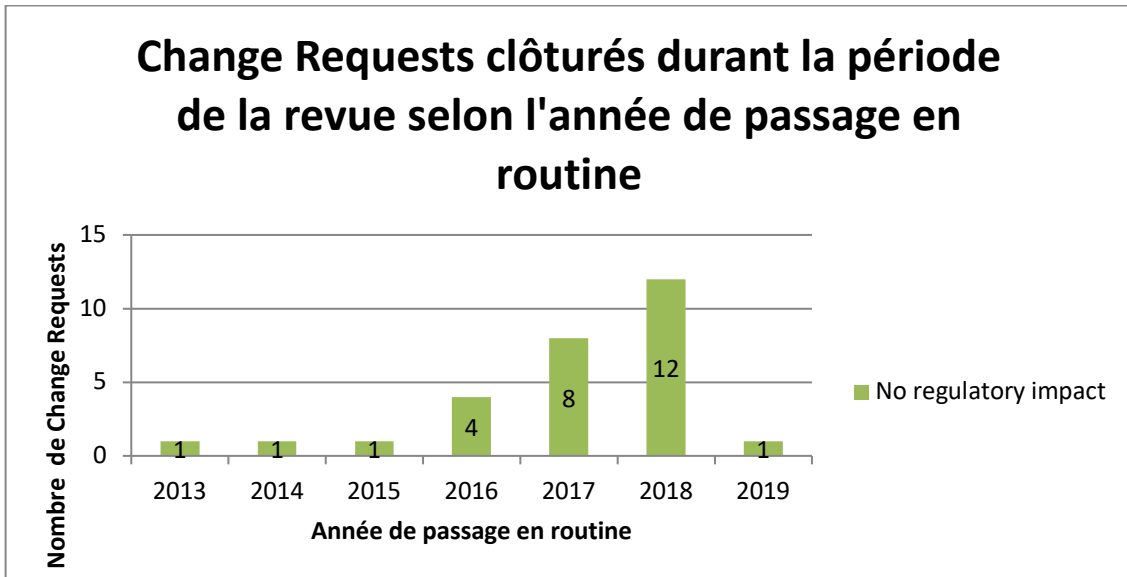
Elle débute par un dénombrement des change requests en cours sur la période de la revue illustrée par une diagramme qui montre l'évolution quantitative de ces demandes. Ce bilan est présenté par année d'ouverture des demandes. Cela permet de définir, le cas échéant, des plans d'actions spécifiques pour la clôture des demandes les plus anciennes.

A noter qu'une augmentation importante du nombre de change requests ne signifie pas forcément l'apparition de « problèmes », elle peut avoir, par exemple, pour origine le transfert de la fabrication d'un produit, ou autre nouveau projet.



**FIGURE 25 – GRAPHIQUE REPRESENTANT LE NOMBRE DE DEMANDES DE CHANGEMENT EN FONCTION DE L'ANNEE DE PASSAGE EN ROUTINE**

Ensuite, un même bilan concernant les demandes de changement clôturées sur la période de la revue est effectué. Ce bilan est présenté par année de passage en routine des demandes et est illustré par un diagramme permettant d'apprécier l'évolution du nombre de demandes.



**FIGURE 26 – GRAPHIQUE REPRESENTANT LE NOMBRE DE DEMANDES DE CHANGEMENT CLOTUREES EN FONCTION DE L'ANNEE DE PASSAGE EN ROUTINE**

Les différentes demandes de changements observées durant la période de la revue sont également regroupées dans des tableaux qui seront insérés dans les annexes de la revue qualité.

## *11. SECTION 10 : REVUE DES STATUTS DE QUALIFICATION ET VALIDATION*

Dans cette section, se trouve le bilan concernant l'état qualifié des systèmes, locaux et utilités ainsi que l'état validé du procédé et du nettoyage des équipements.

Les qualifications et les validations démontrent que la mise en œuvre de tout processus permet d'atteindre les résultats attendus. En effet, le terme « qualifier » correspond à démontrer de façon documentée qu'un système est maîtrisé et donc capable de donner un résultat reproductible conformément aux critères définis et dans une plage d'utilisation définie.

Tandis que le terme « valider » correspond à démontrer de façon documentée que le procédé est maîtrisé et donc capable de donner un produit conforme aux spécifications attendues et cela de manière homogène et reproductible dans un périmètre défini.

La revue du statut de qualification et validation permet donc d'assurer la qualité du médicament au travers de la maîtrise des différents équipements et procédés.

Cette section est également divisée en 3 parties distinctes. La première partie traite de la validation des procédés, la deuxième traite de la qualification des équipements et enfin la troisième traite de la validation de nettoyage. Il est attribué à chaque procédé, nettoyage et équipement, un statut de validation/qualification (validé/qualifié – en cours de validation/qualification – non validé/qualifié). Ces différents statuts de qualification et validation sont répertoriés dans le Plan de Validation Site (PDVS).

Dans chaque partie, seuls sont mentionnés et précisés, les statuts en cours de réalisation et en rapport avec le produit étudié. Chaque validation ou qualification est présentée de cette façon :

- Nom du procédé ou de l'équipement,
- Date d'approbation du protocole,
- Date d'approbation du rapport,

- Commentaires.

Enfin, un listing des validations et qualifications réalisées sur la période de la revue, qui sera intégré dans les annexes, est fait.

*12. SECTION 11 : REVUE DES VARIATIONS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM) ET DES ENGAGEMENTS PRIS AUPRES DES AUTORITES DE SANTE*

Cette revue établit la liste des variations d'AMM significatives pour le produit fini concerné dans la période de revue et la liste des nouveaux enregistrements. Elle réalise aussi le suivi des résultats des engagements pris auprès des autorités de santé.

Pour les formes externes, un des engagements pris est de réaliser certains contrôles microbiologiques :

Produit	N° lot	Test					
		Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)		Dénombrement des levures/moisissures (DMLT)		Recherche de micro-organismes spécifiés : E. Coli	
		Spécification	Résultat	Spécification	Résultat	Spécification	Résultat
Produit X Format 4		<5	<5	<5	<5	Abs sur 1ml	Abs sur 1ml
Produit X Format 3		<5	<5	<5	<5	Abs sur 1ml	Abs sur 1ml
Produit X Format 2		<5	<5	<5	<5	Abs sur 1ml	Abs sur 1ml
Produit X Format 5		<5	<5	<5	<5	Abs sur 1ml	Abs sur 1ml
Produit X Format 1		<5	<5	<5	<5	Abs sur 1ml	Abs sur 1ml

**TABLEAU 7 – TABLEAU RECAPITULATIF DES TESTS MICROBIOLOGIQUES REALISES ET LES RESULTATS ASSOCIES**

### 13. SECTION 12 : REVUE DES RETOURS, RECLAMATIONS ET RAPPELS

Cette section fait la revue des retours, des rappels de lots et des réclamations clients déclarées pendant la période de la revue.

- Un retour correspond au renvoi d'un médicament, après constatation d'un défaut qualité, par le client au fabricant ou au distributeur.
- Un rappel correspond à une action décidée par le fabricant afin de récupérer le ou les lot(s) présentant un défaut potentiel ou avéré, postérieurement à sa mise sur le marché.
- Une réclamation est l'expression de mécontentement liée à la qualité d'un produit. Celle-ci sera ensuite traitée afin d'apporter une réponse à ce défaut qualité.

La gestion des réclamations étant un outil de veille stratégique indispensable qui permet de détecter les dysfonctionnements et de mettre en place des mesures adaptées afin d'éviter que ceux-ci ne se reproduisent et d'assurer la sécurité du patient. Ce traitement joue un rôle important dans l'amélioration continue du système qualité de l'entreprise par la mise en place d'actions correctives ou préventives, et contribue à véhiculer une image positive de l'entreprise, orientée vers la satisfaction des clients.

Dans GoTrack, outil de gestion des événements et des actions qui en découlent, les réclamations sont également classées par criticité. Là encore, différentes criticités existent :

- Mineure,
- Majeure sans impact potentiel sur le marché,
- Majeure avec impact potentiel sur le marché,
- Critique.

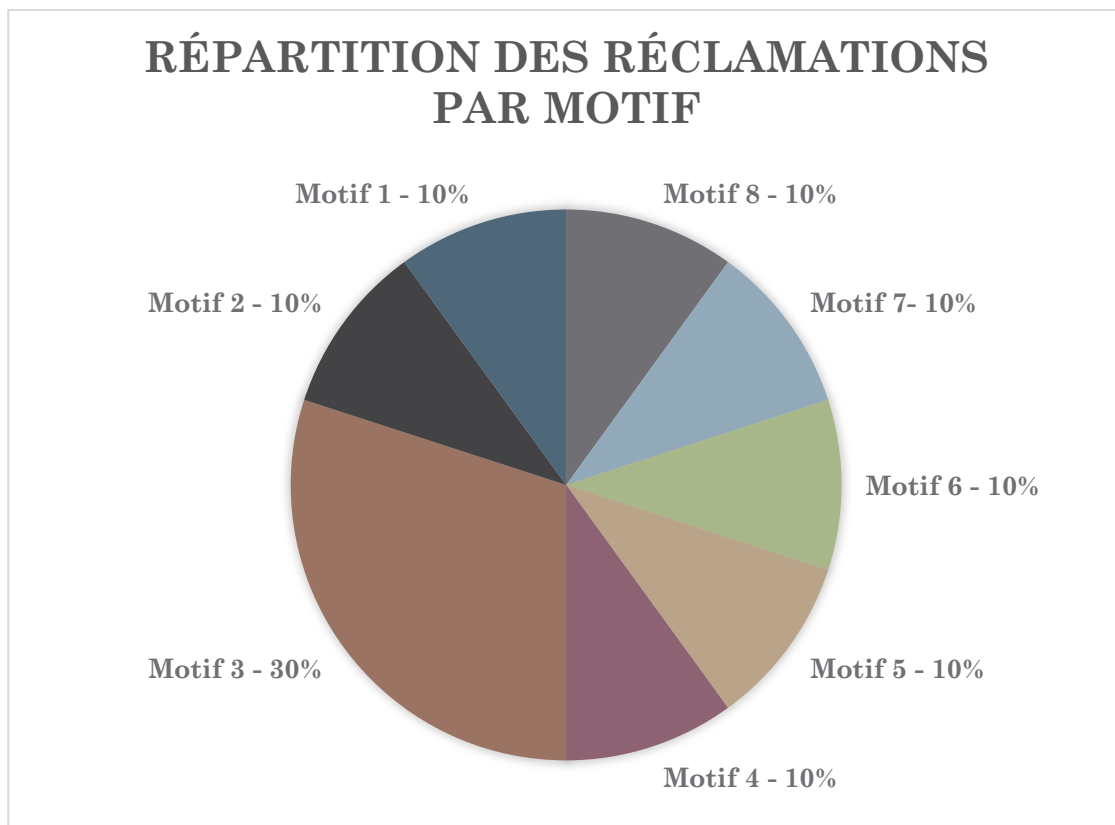
Dans cette partie, un classement des réclamations selon le motif et le pays émetteur est réalisé. Puis le ratio du nombre de réclamations émises par rapport au nombre de lots libérés est calculé et comparé au ratio de la précédente revue. Une attention particulière est apportée aux réclamations critiques, elles sont détaillées et justifiées. De plus, à des fins d'illustration, des graphiques sont réalisés.

Il est à noter que les réclamations émises sur la période de la revue ne concernent que rarement des produits libérés sur cette même période. En effet, les réclamations peuvent intervenir

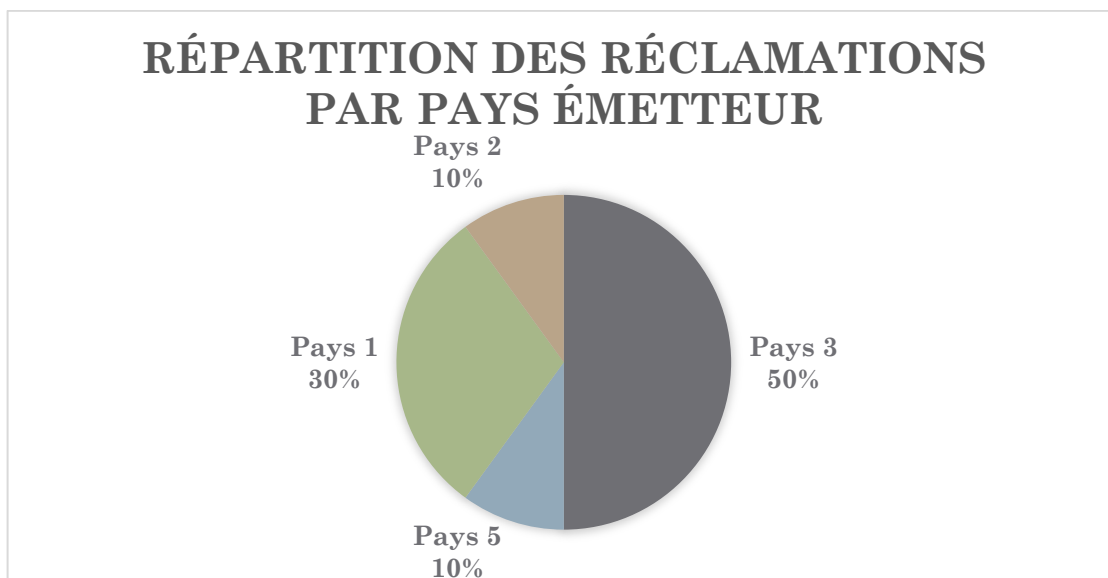


jusqu'à la date de péremption d'un produit, soit plusieurs mois, voire plusieurs années après la libération du produit.

Enfin, toutes les réclamations émises durant la période de la revue sont listées sous forme d'un tableau qui sera intégré dans les annexes de la revue.



**FIGURE 27 – DIAGRAMME REPRESENTANT LE POURCENTAGE DE RECLAMATIONS SELON LE MOTIF**



**FIGURE 28 – DIAGRAMME REPRESENTANT LE POURCENTAGE DE RECLAMATIONS SELON LE PAYS EMETTEUR**

#### 14. SECTION 13 : REVUE DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Ici se trouve la revue des données de pharmacovigilance reçues concernant la période de la revue et le produit concerné. Ces informations sont compilées au niveau du site de pharmacovigilance de Boehringer Ingelheim à Lyon, et le rapport est envoyé électroniquement au site de Toulouse. Ce rapport n'est pas transmis de façon automatique, pour cela il est nécessaire de remplir un formulaire électronique de demande de rapport qui doit être approuvé par le responsable pharmaceutique, les données étant confidentielles. Le délai de rédaction du rapport est à prendre en compte pour être sûr d'avoir les données nécessaires à la rédaction de la revue dans le temps imparti.

La pharmacovigilance permet d'évaluer la bonne tolérance du produit en comparant les effets déclarés avec les effets secondaires connus des produits concernés.

Pour chaque produit, le rapport de pharmacovigilance mentionne le nombre de cas de pharmacovigilance rapportés durant la période de la revue. Le nombre de cas est précisé selon que cela soit lié à un effet indésirable ou lié à un manque d'efficacité est également mentionné. Toutes ces données sont comparées à celles des années précédentes pour distinguer une éventuelle tendance.

<b>1<sup>er</sup> Mars 2017 au 28 Février 2018</b>		<b>1<sup>er</sup> Mars 2018 au 28 Février 2019</b>	
Nombre de cas reportés	Nombre d'animaux/humains affectés	Nombre de cas reportés	Nombre d'animaux/humains affectés
467	483	364	401

**TABLEAU 8 – NOMBRE DE CAS D’EVENEMENTS INDESIRABLES ET NOMBRE D’ANIMAUX/HUMAINS AFFECTES PAR CES EVENEMENTS**

<b>1<sup>er</sup> Mars 2017 au 28 Février 2018</b>		<b>1<sup>er</sup> Mars 2018 au 28 Février 2019</b>	
Nombre de cas reportés	Nombre d'animaux/humains affectés	Nombre de cas reportés	Nombre d'animaux/humains affectés
209	214	180	204

**TABLEAU 9 – NOMBRE DE CAS POUR MANQUE D’EFFICACITE ET NOMBRE D’ANIMAUX/HUMAINS AFFECTES PAR LE MANQUE D’EFFICACITE**

*15. SECTION 14 : REVUE DES CONTRATS DE SOUS-TRAITANCE*

Une revue sur les produits sous-traités est réalisée en parallèle des revues qualité produit, de ce fait cette section fait référence à la revue sous-traitance.

Une annexe est insérée afin de lister tous les contrats de sous-traitance conclus.

*16. SECTION 15 : REVUE DES INSPECTIONS REGLEMENTAIRES*

Cette section mentionne la revue des inspections réglementaires, des écarts soulevés concernant les produits concernés par la revue, des actions mises en place suite à ces écarts ainsi que l'évaluation de l'efficacité de ces actions.

L'avancement des actions mises en place avant la période de la revue est également mentionné à des fins de suivi.

### *17. SECTION 16 : REVUE DES ACTIONS IDENTIFIEES LORS DE LA PRECEDENTE REVUE*

Cette section revoit l'état d'avancement des recommandations et des actions correctives/préventives de la revue précédente. Elle évalue aussi l'efficacité des actions mises en place.

Par le biais de cette section, la revue qualité produit s'inscrit parfaitement dans la démarche d'amélioration continue car elle fait apparaître les résultats des actions mises en place lors de la précédente revue. Ce retour d'information permet une analyse dans le temps de l'efficacité des actions menées relatives à la qualité du produit. Par exemple, une déviation fréquemment observée pourra faire l'objet d'une action corrective ou préventive, voire d'un changement afin d'en diminuer la récurrence, diminuer les résultats hors spécifications.

### *18. SECTION 17 : BILAN DES ACTIONS IDENTIFIEES LORS DE LA PRESENTE REVUE*

Cette section mentionne les faits marquants et les problèmes récurrents identifiés au cours de la revue et construit le résumé intégrant les recommandations et plans d'actions pris.

Par exemple : amélioration du procédé de production, reformulation, développement de méthodes analytiques, révisions des spécifications IPC ou produit, revalidation, rappel, développement d'un nouveau packaging.

### *19. SECTION 18 : CONCLUSION DE LA REVUE QUALITE PRODUIT*

La conclusion détermine si la qualité du produit concerné par la revue est maîtrisée. Elle émet également une synthèse des principaux faits marquants et des actions ou recommandations présentées dans la revue. La maîtrise du procédé de fabrication est également évaluée et l'on

retrouve en autre : la reproductibilité/robustesse du procédé et en particulier la maîtrise des paramètres critiques (capabilité), la présence de dérive et de besoin de changements dans les spécifications des composants, du produit fini, dans les procédures de fabrication ou de contrôle.

Dans le cas de regroupement de produits (gamme), une synthèse par produit est réalisée.

## *20. SECTION 19 : ANNEXES*

Cette partie groupe toutes les annexes issues des différentes et précédentes sections.

Ces annexes reprennent en détail et si besoin les parties non détaillées dans la revue. Elles se présentent majoritairement sous forme de tableaux.

Elles doivent contenir toutes les données nécessaires à la rédaction de la revue, et doivent être présentées de façon claire, permettant ainsi de retrouver rapidement les informations utiles pour répondre à d'éventuelles demandes de précisions de la part d'inspecteurs lors d'inspections par les autorités de santé.

# CONCLUSION

La revue annuelle qualité produit est un outil indispensable à la gestion de la qualité sur un site de production pharmaceutique. Elle permet de démontrer la maîtrise des processus pharmaceutiques, élément fondamental permettant d'assurer une rigueur dans la production des médicaments.

Cette maîtrise des processus est intimement liée à la maîtrise statistique des procédés qui au travers de calculs statistiques et représentations graphiques permet de contrôler les processus et d'anticiper les mesures à adopter pour les améliorer.

Sa réalisation, permettant d'identifier les points améliorés et à améliorer, s'inscrit totalement dans une démarche d'amélioration continue. De plus, l'ensemble des éléments mentionnés dans la revue permet d'éviter tout risque pour le patient. Cela permet ainsi d'instaurer un haut de niveau de confiance dans la qualité des produits fabriqués.

Aussi, en tant qu'exigence réglementaire, la revue annuelle qualité produit peut régulièrement servir de base pour évaluation lors d'inspections par les autorités de santé. Même si elle est souvent perçue et ressentie comme une contrainte, la revue annuelle qualité produit est un document qui, au-delà de ses obligations, doit servir à tous les secteurs d'une industrie pharmaceutique afin d'optimiser la performance des processus et de l'entreprise de façon générale.

De ce fait et afin d'inscrire au mieux la revue qualité produit dans une démarche d'amélioration continue et de capitaliser les données, il pourrait être judicieux de réaliser une revue en temps réel grâce à la mise en place d'un nouvel outil permettant une collecte des données nécessaires plus rapide et régulière.

# BIBLIOGRAPHIE

- (1) « 4/ La qualité et la non-qualité ». Consulté le 12 novembre 2019. <http://sarraelghazi.e-monsite.com/pages/4-la-qualite-et-la-non-qualite.html>.
- (2) Abraham, John. « International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use ». In *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes*, édité par Alan Brouder et Christian Tietje, 1041-54. Brill, 2009. <https://doi.org/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>.
- (3) Amaury. « Le triangle Qualité, Coût, Délai ». *De geek à directeur technique* (blog), 10 juillet 2009. <https://www.geek-directeur-technique.com/2009/07/10/le-triangle-qualite-cout-delai>.
- (4) « ANMV-annexes BPF-versionconsolidee.pdf ». Consulté le 9 juin 2019. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-annexes%20BPF-versionconsolidee.pdf>.
- (5) Ooreka.fr. « Assurance qualité : tout savoir sur l'assurance qualité ». Consulté le 4 novembre 2019. [//qualite.ooreka.fr/comprendre/assurance-qualite](http://qualite.ooreka.fr/comprendre/assurance-qualite).
- (6) « CFR - Code of Federal Regulations Title 21 ». Consulté le 16 juin 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.180>.
- (7) Code de la santé publique - Article L5124-2, L5124-2 Code de la santé publique § (s. d.). Consulté le 6 novembre 2019.
- (8) Code de la santé publique - Article R5124-36, R5124-36 Code de la santé publique § (s. d.). Consulté le 6 novembre 2019.
- (9) Commissioner, Office of the. « What We Do ». FDA, 11 mars 2018. <http://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>.
- (10) « Contrôle qualité : tout savoir sur le contrôle qualité ». Consulté le 4 novembre 2019. <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/controle-qualite>.
- (11) « Définitions : Arbre des Causes - Root Causes Tree ». Consulté le 6 novembre 2019. <http://www.definition-qualite.com/arbre-des-causes.htm>.
- (12) dentistemanagement. « Démarche qualité et système documentaire (1) Le système documentaire ». *dentiste management* (blog), 6 mars 2017. <https://dentistemanagement.net/2017/03/06/demarche-qualite-et-systeme-documentaire/>.
- (13) European Medicines Agency. « European Medicines Agency ». Text. Consulté le 14 novembre 2019. <https://www.ema.europa.eu/en>.

- (14) « Gagner en efficacité avec la méthode des 5S ». Consulté le 13 novembre 2019. <https://www.manager-go.com/efficacite-professionnelle/dossiers-methodes/5s>.
- (15) Certification QSE. « ISO 9001 v2015 : 7 principes de management de la qualité », 13 février 2017. <https://www.certification-qse.com/iso-9001-v2015-7-principes-de-management-de-qualite/>.
- (16) « La méthode de 5 “pourquoi ?” pour résoudre les problèmes ». Consulté le 6 novembre 2019. <https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/dossiers-methodes/la-methode-des-5pourquoi>.
- (17) « L’ANSM, agence d’évaluation, d’expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Consulté le 14 novembre 2019. [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0).
- (18) WikiCréa. « Les outils de pilotage de l’entreprise incontournables », 8 juillet 2017. <https://www.creerentreprise.fr/outils-gestion-pilotage-entreprise/>.
- (19) « L’INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE VÉTÉRINAIRE : Etat des lieux, évolution et place des vétérinaires en son sein THÈSE ». Consulté le 9 juin 2019. <http://www.clubveterinairesetentreprises.fr/wp-content/uploads/2016/11/Industrie-pharmaceutique-v%C3%A9t%C3%A9rinaire-Th%C3%A8se-Bossy-2016.pdf>.
- (20) « Médicament vétérinaire - ANMV | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail ». Consulté le 14 novembre 2019. <https://www.anses.fr/fr/thematique/m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire-anmv>.
- (21) boehringer-ingelheim.fr. « Notre histoire ». Consulté le 9 juin 2019. <https://www.boehringer-ingelheim.fr/qui-sommes-nous/notre-histoire>.
- (22) ISO. « Organisation internationale de normalisation ». Consulté le 4 novembre 2019. <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/home.html>.
- (23) « Pharmacien responsable assurance qualité - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens ». Consulté le 29 juin 2019. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Fiches-metiers/Industrie/Pharmacien-responsable-assurance-qualite>.
- (24) « Politique Qualité | 9001 Facile ! » Consulté le 12 novembre 2019. <http://www.certification-9001.fr/definitions/politique-qualite/>.
- (25) « Présentation générale de l’approche 6 sigma ». Consulté le 15 novembre 2019. <https://www.bluelean.fr/blog/outils-6-sigma/le-6-sigma.html>.



- (26) « Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Questions and Answers Guidance for Industry ». *Questions and Answers*, s. d., 24.
- (27) Qualité Plus. « Qualité Plus: 4 types de supports du système documentaire ». Consulté le 5 novembre 2019. <https://qualite-plus.blogspot.com/2016/09/4-types-de-supports-du-systeme.html>.
- (28) Management et Performance, piloter.org. « Qu'est-ce que la Roue de Deming PDCA », 23 juillet 2018. <https://www.piloter.org/qualite/roue-de-deming-PDCA.htm>.
- (29) Management et Performance, piloter.org. « Qu'est-ce qu'un indicateur de performance ? Définition KPI », 16 mai 2018. <https://www.piloter.org/mesurer/tableaudebord/indicateur-performance.htm>.
- (30) Ad Valoris : « representation-schematise-processus-entreprise ». Consulté le 12 novembre 2019. <https://www.advaloris.ch/nos-services/intelligence-organisationnelle/amelioration-de-performance-operationnelle-organisationnelle-dune-entreprise/gestion-dune-organisation-processus/attachment/representation-schematise-processus-entreprise>.
- (31) « Système documentaire qualité : la pyramide pour un management efficace ». Consulté le 4 novembre 2019. <https://www.manager-go.com/management-de-la-qualite/documentation.htm>.
- (32) « Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10) ». Consulté le 9 juin 2019. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a5809735bf8ddbcac060d6504b983696.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5809735bf8ddbcac060d6504b983696.pdf).

# SERMENT DE GALIEN

~

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

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
  
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
  
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
  
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

~