

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abou Bekr BELKAID Tlemcen



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en Pharmacie Industrielle,
Option Production

Thème

LE SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE

Mise à Niveau du Système Qualité d'une Unité de Production de
Formes Sèches (Antibiotiques Bétalactamines)

Présenté par
Nadia HAMMOUMI

Encadré par
Monsieur Hocine BENAMARA (Université de Tlemcen)
Monsieur Khaled Elbadr BERKANI (Laboratoire Continental Pharm)

Évalué par
Monsieur Amine ALLAL, président du jury (Université de Tlemcen)
Madame Latifa NEGGADI (Université de Tlemcen)
Monsieur Henni CHADDER (LNCPP, Alger)
Monsieur Okkacha BENS Aid (Université de Tlemcen)

Sous la direction de Madame Katia TAOULI

Octobre, 2014

Remerciements

Mes remerciements vont aux membres de l'Université de Tlemcen et aux intervenants externes qui ont participé à l'organisation et aux enseignements durant les deux années du Master, avec une mention spéciale à mon encadreur Monsieur BENAMARA Hocine. J'exprime tout particulièrement ma gratitude à Monsieur Mouffokes, Monsieur Allal et Monsieur Habibes pour tout ce qu'ils m'ont apporté à travers leurs interventions.

Mes remerciements et ma reconnaissance vont également à toute l'équipe de Continental Pharm LABORATOIRE qui a rendu la réalisation de ce travail possible et agréable. A Monsieur BERKANI Khaled qui m'a encadrée et à BOUAYED Sidi Mohamed qui m'a accompagnée et aidée durant les six mois de mon stage.

Je remercie les membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail.

A la mémoire du Dr MENOUAR Mokhtar ;

*A ceux qui m'ont accueillie, soutenue et encouragée durant mes deux
années de master ;*

A ma petite et ma grande familles ;

*A mes AMIES qui ont fait de ce master une expérience unique et
inoubliable.*

Sommaire

I. Introduction	7
II. Le terrain de stage	9
II.1- Présentation du Laboratoire Continental Pharm (CLP)	9
II.2- La politique qualité de CLP	9
III. Synthèse théorique	10
III.1- La qualité dans l'industrie pharmaceutique	10
III.1.1- Définition et objectifs.....	10
III.1.2- La qualité dans les référentiels	10
III.1.3- Les concepts liés à la qualité pharmaceutique	11
III.2- Le système qualité pharmaceutique	12
III.2.1- Définitions	12
III.2.2- Eléments du système qualité pharmaceutique	12
III.2.3- Responsabilité et rôles de la direction	13
III.2.4- Amélioration continue du système qualité pharmaceutique	13
IV. Synthèse pratique	15
IV.1- Présentation du projet	15
IV.1.1- Genèse du projet	15
IV.1.2- Composantes du projet	16
IV.1.3- Organisation du projet	17
IV.1.4- Outils du projet	18
IV.2- Déroulement du projet	20
IV.2.1- Préparation	20
IV.2.1.1- Etude de la documentation existante	20
IV.2.1.2- Analyse des incidents et anomalies	21
IV.2.1.3- Revue des audits précédents	21
IV.2.2- Phase Diagnostic : <i>Processus Audit Interne</i>	24
IV.2.2.1- Choix des référentiels	24
IV.2.2.2- L'audit interne	24
IV.2.2.3- Description du système qualité actuel.....	29
IV.2.3- Phase Exécution : <i>Processus CAPA</i>	30
IV.2.3.1- Généralités	30
IV.2.3.2- Le plan CAPA du projet	32

IV.2.3.3- Le déploiement du plan CAPA	33
IV.2.3.4- Le suivi et l'évaluation des CAPA	34
IV.2.4- Phase Maintien et Amélioration : <i>Processus de gestion du risque qualité</i>	36
IV.2.4.1- Généralités	36
IV.2.4.2- La méthode HACCP	39
IV.2.4.3- Application de l'HACCP au projet	41
IV.2.4.4- Mise en place d'indicateurs de performance	42
IV.2.5- Post-mortem du projet	45
V. Conclusion de l'étude	47
VI. Conclusion générale	49
VII. Références et bibliographie	50
VIII. Annexes	51

Liste des abreviations

ADE	Algérienne des Eaux
AQ	Assurance Qualité
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Corrective Actions & Preventive Actions
CCP	Critical Control Point
CLP	Laboratoire Continental Pharm
CQ	Contrôle Qualité
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Point
IPC	In Process Control
ISO	International Standardisation Organisation
LCQ	Laboratoire de Contrôle Qualité
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SQP	Système Qualité Pharmaceutique
WHO	World Health Organisation
HSE	Hygiène, Sécurité et Environnement
DRH	Directeur des Ressources Humaines
PF	Produit Fini
PV	Produit Vrac
BA	Bulletin d'Analyse
HVAC	Heating, Ventilation and Air Conditioning
DT	Directeur Technique
SAMI	Satisfaisant, Acceptable, Moyen, Insuffisant
UF	Unité de Fabrication
BC	Bon de Commande
BL	Bon de Livraison
DDL	Dossier De Lot
AC	Article de Conditionnement
MP	Matière Première
CTA	Centrale de Traitement d'Air

Liste des tableaux et figures

I.	Figure 1 : Schéma illustrant les caractéristiques du SQP selon l'ICH Q10	14
II.	Figure 2 : Schéma de l'organisation du projet.....	17
III.	Tableau 1 : Tableau des résultats de l'étude de la documentation existante	20
IV.	Tableau 2 : Tableau des résultats de l'analyse des incidents et anomalies.....	21
V.	Tableau 3 : Rapport de l'Audit II	23
VI.	Tableau 4 : Tableau de l'application du QQQCCP à la conduite de l'audit interne	27
VII.	Tableau 5 : Tableau du suivi CAPA.....	35
VIII.	Figure 3 : Diagramme de la gestion du risque qualité selon les BPF.....	37
IX.	Tableau 6 : Tableau de l'analyse des risques	42
X.	Tableau 7 : Tableau des indicateurs de performance	43
XI.	Tableau 8 : Tableau du post mortem du projet.....	46
XII.	Annexe 1 : Tableau récapitulatif des exigences des référentiels considérés	51
XIII.	Annexe 2 : Schéma représentant « le processus de réalisation pharmaceutique » de CLP.....	53
XIV.	Annexe 3: Tableaux des questionnaires utilisés lors de l'audit interne.....	54
XV.	Annexe 4: Plan d'action CAPA du projet	56
XVI.	Annexe 5: Tableau récapitulatif de l'analyse des risques.....	59

I. INTRODUCTION

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits.

Dans ce cadre, les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques *doivent se soumettre* aux BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur conformité aux spécifications comprises dans les dossiers d'enregistrement. Elles concernent les locaux, le matériel, le personnel, les matières et les méthodes de fabrication à tous les stades.

Dans une unité de production, un département qualité est chargé de cette mission. Il regroupe les fonctions de contrôle qualité et d'assurance qualité. Au sein de ce département, on opère suivant un système qualité propre au laboratoire et inspiré des référentiels réglementaires et normatifs en vigueur où l'on exerce.

Au cours de mon stage pratique, effectué de février à juillet 2014 au sein d'une unité de production d'antibiotiques dénommée Continental Pharm Laboratoire (CLP), j'ai fait partie de l'équipe du projet de « mise à niveau du système qualité pharmaceutique » de cette unité. Ce projet intervient dans un contexte national d'encouragement de la production locale, pour permettre au laboratoire de rester compétitif et faire face à la concurrence de plus en plus rude que connaît le marché du générique et à l'orientation que prend ce même marché vers les formes sèches (CLP étant un fabricant national de produits génériques de formes sèches).

Le projet consistait à faire évoluer les activités pharmaceutiques de CLP vers la conformité aux référentiels considérés sur son site. Il a eu pour objectif de définir les procédures à suivre, les outils à utiliser, les normes à respecter, la méthodologie de développement des produits et les contrôles prévus pour chaque activité. Le but de ce projet étant de constituer une référence qualité commune pour le site de fabrication dans son ensemble.

Des ébauches de travaux de ce genre ont déjà eu lieu au niveau de CLP et ce depuis sa création en 2004. La mise en place d'un système qualité puis des mises à niveau de ce système ont été initiées en réponse à des demandes de donneurs d'ordre qui ont été liés à CLP par des contrats de sous-traitance. Les solutions apportées par ces travaux ont eu des limites dues, d'un côté, aux diagnostics incomplets faits par les auditeurs donneurs d'ordre qui ne relevaient que les écarts qualité concernant les activités objets de la sous-traitance. Et d'un autre côté, au fait que la levée des écarts était confinée aux problèmes liés à la conception des locaux ou à l'acquisition de matériels négligeant, entre autres, le système documentaire.

Le projet initié par CLP et auquel je fus associée a eu pour ambition de dépasser ces limites et d'appréhender le système qualité en profondeur et dans sa globalité. Ainsi, il commence par poser le diagnostic de la situation initiale mettant en évidence les défaillances du système qualité pharmaceutique en place puis définir les mesures à prendre pour les corriger. Ensuite intervient une étape d'exécution de ces mesures correctives pour mettre à

niveau le système. Enfin, des outils de maintien et d'amélioration sont proposés pour surveiller le système mis en place et permettre de l'ajuster et de le perfectionner.

Mon mémoire s'articule autour de trois grands chapitres. Le premier a trait au terrain d'étude, il présente le laboratoire CLP, lieu de mon stage, et la politique qualité qui y est en vigueur. Le deuxième chapitre revient sur les considérations théoriques autour desquelles est bâti le projet en passant en revue les principaux concepts liés à la qualité dans l'industrie pharmaceutique puis en développant le système qualité pharmaceutique avec ses différents éléments. Enfin, le troisième chapitre est consacré au projet de mise à niveau du système qualité pharmaceutique au sein de CLP, où sont abordées les phases de réalisation du projet avec quelques notions de base sur les processus suivis dans chacune de ces phases.

II. LE TERRAIN DE STAGE

II.1- Présentation de CLP

Le laboratoire Continental Pharm a été créé en 2004 et agréé par le ministère de la santé en 2005. Il est implanté dans la zone industrielle En-Nedjma sur une superficie de 5287 m². C'est une unité de production dédiée à la fabrication des antibiotiques beta-lactamines, sous les formes de comprimé, gélule et poudre pour suspension buvable.

II.2- Politique qualité de CLP

La politique qualité de CLP est basée sur l'obligation de répondre aux exigences réglementaires en vigueur en Algérie et aspire à se conformer aux standards qualité internationaux qui régissent l'activité pharmaceutique industrielle.

L'organisation de l'entreprise affecte la gestion de la qualité à la « direction qualité » qui regroupe les départements de « Contrôle Qualité » et d'« Assurance Qualité ». Le principe est de séparer la gestion de la qualité de la gestion opérationnelle des activités. Ainsi le coût de la qualité est estimé à sa juste valeur et optimisé pour rester efficient tout en étant conforme et éviter de ce fait la sur-qualité.

La stratégie de l'entreprise en matière de production est orientée vers une exploitation optimale des installations et des ressources avec le savoir-faire acquis depuis le lancement de l'activité industrielle il y a une dizaine d'années. Le système qualité est constamment revu et mis à niveau avec les standards normatifs qui ne cessent d'évoluer pour assurer un produit de qualité maximale au profit du patient. Par ailleurs, les enjeux économiques actuels auxquels l'entreprise est confrontée la mettent dans l'obligation de maintenir un système qualité efficace qui lui permet de gagner de nouvelles parts de marché et de rester concurrentielle. Et c'est dans ce but que CLP a initié le projet de mise à niveau de son système qualité pharmaceutique que nous présentons ci-dessous.

III. SYNTHÈSE THÉORIQUE

Ce chapitre présente, dans une première partie, la qualité dans l'industrie pharmaceutique en s'attardant aux objectifs, référentiels et concepts. Dans une deuxième partie, c'est le système qualité pharmaceutique qui est abordé à travers sa définition, ses éléments constitutifs, le rôle qu'y joue la direction ainsi que son amélioration continue.

III.1- La qualité dans l'industrie pharmaceutique

III.1.1- Définitions et objectifs

Dans l'industrie pharmaceutique, la « gestion qualité » est définie comme l'aspect de management qui détermine et met en place la politique qualité de l'entreprise telle que exprimée et autorisée par la direction.

Selon l'OMS, les éléments de base de la « gestion qualité » sont :

- Une infrastructure appropriée ou « système qualité », qui englobe la structure organisationnelle, les procédures, les processus et les ressources ;
- Des actions systématiques nécessaires pour assurer que le produit satisfait aux exigences de qualité requises. L'ensemble de ces actions représente l'« assurance qualité ».

La gestion qualité pharmaceutique permet de concrétiser trois principaux objectifs qui complètent et renforcent les exigences des référentiels :

- *Assurer la réalisation du produit.* Il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé et des autorités réglementaires.
- *Etablir et maintenir une phase de maîtrise.* L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus.
- *Faciliter l'amélioration continue.* Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins en qualité.

III.1.2- La qualité dans les référentiels

L'activité pharmaceutique industrielle obéit à deux sortes de référentiels, les réglementations et les recommandations.

La réglementation algérienne régit l'ensemble des activités liées à l'industrie pharmaceutique. Elle exige la conformité aux *Bonnes Pratiques de Fabrication* (BPF), qui sont un ensemble de recommandations qui s'assurent que le produit est fabriqué et contrôlé conformément aux standards de qualité appropriés contenus dans sa décision d'enregistrement (ou autorisation de mise sur le marché). De plus, la qualité apparaît dans toutes les parties du guide BPF et constitue même des chapitres entiers : le chapitre 1 *système qualité pharmaceutique*, le chapitre 6 *contrôle de la qualité* ainsi que la partie III qui reprend les recommandations de l'International Conference on Harmonisation concernant la qualité, à savoir les ICH Q9 et Q10 relatifs à *la gestion du risque qualité* et au *système qualité pharmaceutique* respectivement.

L'Algérie étant membre de l'organisation mondiale de la santé, ceci consolide sa trame réglementaire en matière d'industrie du médicament en obligeant les opérateurs algériens et étrangers exerçant en Algérie à se conformer aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des guides émis par l'OMS dans le but de faciliter l'application des BPF.

De plus, l'activité pharmaceutique industrielle en Algérie est guidée par les recommandations de la Food & Drug Administration et des International Conference on Harmonisation notamment en matière de qualité.

III.1.3- Les concepts liés à la qualité pharmaceutique

L'assurance qualité : Dans une entreprise pharmaceutique, l'*Assurance Qualité* est un outil de gestion qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité du produit. C'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Le contrôle qualité : Le *Contrôle Qualité* est le volet de gestion de la qualité qui concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

La gestion du risque qualité : La *Gestion du Risque Qualité* est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

Les concepts d'assurance qualité, de contrôle qualité et de gestion du risque qualité représentent les aspects de la gestion qualité et engagent la responsabilité de l'ensemble du personnel.

III.2- Le système qualité pharmaceutique

III.2.1- Définition

Le système qualité pharmaceutique est un ensemble d'éléments à mettre en œuvre de manière coordonnée et adaptée à la taille et à la complexité des activités de l'entreprise qui sont prises en considération lors du développement ou de la modification du système.

Un système qualité approprié pour la fabrication de médicaments doit garantir que :

- Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques adoptées ;
- Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, par la sélection et le suivi des fournisseurs ;
- Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;
- Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences réglementaires en vigueur ;
- Le stockage, la distribution et la manipulation des produits finis assurent la préservation de la qualité pendant toute leur période de validité.

Pour mettre en place un tel système, les ICH Q10 proposent l'utilisation de la gestion des connaissances et des risques qualité comme facilitateurs. Ils favorisent la réalisation des objectifs en apportant les moyens nécessaires à la prise des décisions qui concernent la qualité des produits.

En effet, la gestion des connaissances est une approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés et aux composants. Elle permet de ce fait d'utiliser les données provenant des études de validation, des expériences de fabrication et des activités de maîtrise des changements pour garantir la qualité et permettre l'amélioration continue.

De même, la gestion des risques qualité fait partie intégrante du système qualité pharmaceutique. Elle permet une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler les risques potentiels de qualité. Elle facilite l'amélioration de la performance des procédés et de la qualité des produits.

III.2.2- Éléments du système qualité pharmaceutique

Le système qualité pharmaceutique est composé de quatre (4) éléments qui doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée.

- Un **système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit**. Les entreprises pharmaceutiques *doivent* planifier et exécuter un système de surveillance afin de s'assurer du maintien d'une phase de maîtrise. Un système efficace de surveillance fournit « l'assurance de l'aptitude continue des processus et contrôles à fabriquer un produit de qualité attendu et permet d'identifier les secteurs

pouvant faire l'objet d'amélioration continue » (ICH Q10). un tel système doit utiliser la gestion des risques qualité et fournir les outils de mesure et d'analyse des données statistiques pour identifier les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit. Il repose sur l'ensemble des retours, internes ou externes, faits sur la qualité des produits (réclamations, refus, non-conformités, anomalies, écarts d'audit ...).

- Un **système d'actions correctives et préventives (CAPA)**. Les entreprises pharmaceutiques *doivent* mettre en place un système CAPA pour répondre aux problèmes qualité liés aux réclamations, refus, non-conformités, rappels, déviations ou aux écarts d'audit. Une approche structurée du processus d'investigation doit être adoptée, elle doit avoir pour objectif de déterminer les origines des causes. La méthodologie CAPA permet l'amélioration du produit et du procédé et d'améliorer leur compréhension.
- Un **système de gestion des changements**. Il permet d'asseoir une amélioration continue entreprise de manière efficace et opportune. Il doit fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements. Les changements proposés sont évalués pour s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés et que, une fois initiés, ils ne présenteront pas d'impact délétère sur la qualité des produits.
- La **revue de direction**. Elle permet de vérifier que la performance des procédés et la qualité des produits sont présentes et maîtrisées. Elle inclut les résultats des inspections, audits et toutes autres évaluations dans le but d'identifier les améliorations à apporter, les besoins en formations, l'ordonnancement des ressources
....

III.2.3- Responsabilité et rôles de la direction

La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique est en place et est capable de satisfaire aux objectifs qualité. Le leadership et la participation active de la direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux. Les rôles, responsabilités et autorités sont définis, communiqués et mis en œuvre dans toute l'entreprise.

La direction doit :

- Participer à la conception, au déploiement, à la surveillance et au maintien du système qualité mis en place et démontrer un soutien fort et visible à ce dernier,
- Assurer un processus de communication efficace et opportun pour faire remonter les problèmes liés à la qualité,
- Définir les fonctions, rôles et responsabilités en matière de qualité dans l'ensemble de l'organisation,
- Conduire des revues de direction,
- Promouvoir l'amélioration continue,
- Engager les ressources appropriées.

III.2.4- Amélioration continue du système qualité pharmaceutique

Selon l'ICH Q10, les activités devant être mises en œuvre afin de gérer et d'améliorer en continu le système qualité pharmaceutique sont les suivantes :

- Disposer d'un processus formalisé pour revoir de manière périodique le système qualité. Ce processus doit permettre de mesurer la réalisation des objectifs.

- Gérer de manière efficace la documentation et la communication autour des actions mises en œuvre dans le cadre de la politique qualité de l'entreprise.
- Surveiller les facteurs internes et externes impactant le système qualité, tels que les nouvelles réglementations et recommandations, les innovations, les changements dans l'environnement et les objectifs commerciaux ...

Schéma illustrant les principales caractéristiques du système qualité pharmaceutique (SQP) tel que décrit dans le guide des ICH Q10

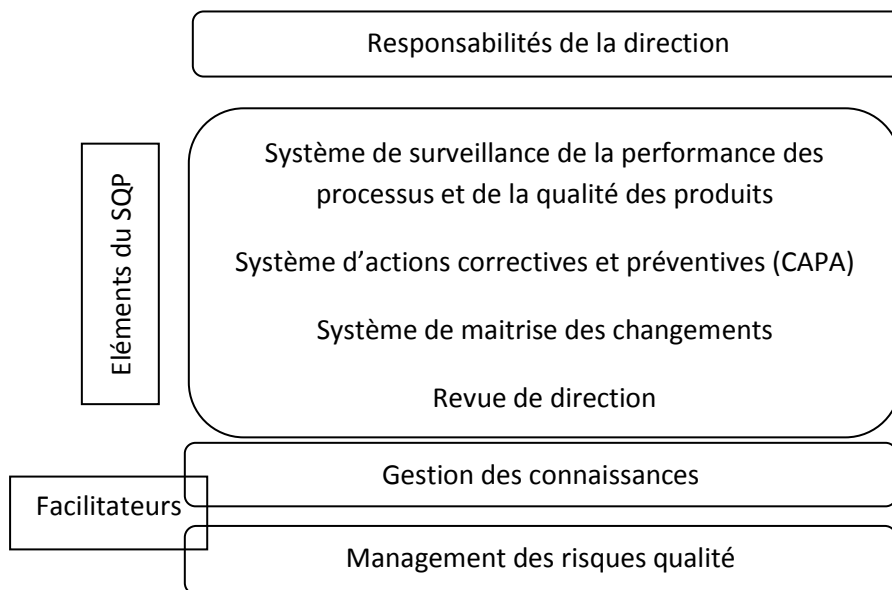


Figure 1 : Schéma illustrant les caractéristiques du SQP selon l'ICH Q10

IV. SYNTHÈSE PRATIQUE

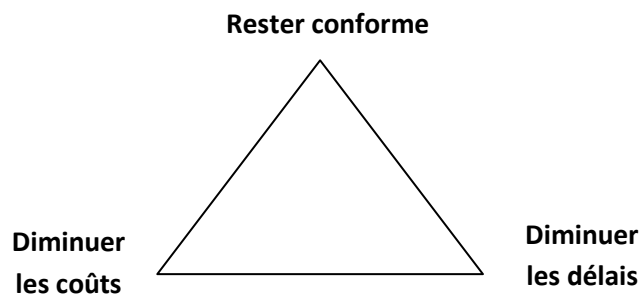
Dans ce chapitre relatif à l'étude pratique, nous commençons par présenter les contours du projet en retraçant la genèse, en décrivant les composantes et en explicitant l'organisation. Les outils qui nous ont servis dans la réalisation du projet y sont également cités. Dans une étape suivante, nous nous attarderons sur le déroulement du projet à travers sa préparation et ses phases de diagnostic, d'exécution et de maintien et d'amélioration.

IV.1- PRESENTATION DU PROJET

IV.1.1- Genèse du projet

Le projet est né du souci permanent de l'entreprise de vouloir augmenter sa productivité et améliorer sa compétitivité.

On peut résumer les contraintes que le fabricant rencontre dans le triangle suivant :



Rester conforme c'est travailler dans le respect des référentiels réglementaires et normatifs et contrôler la concordance du travail fait avec leurs exigences. Ceci nécessite la mobilisation de ressources, autrement dit, des coûts.

Diminuer les coûts est un levier à utilisation limitée. En effet, les coûts peuvent être optimisés au fur et à mesure que le fabricant maîtrise mieux ses procédés. Il aura pris avec le temps une meilleure connaissance des fournisseurs de matières premières ce qui constitue un impact considérable sur la négociation des contrats et l'élaboration des cahiers des charges. Il aura aussi une visibilité plus importante sur les étapes de son procédé qui coutent le plus, sur l'entretien de ses équipements et la formation de ses ressources humaines et tout ce que ceci peut lui faire gagner en productivité. Un autre moyen d'optimiser les coûts en production pharmaceutique est de diminuer les contrôles à caractère destructif. Ceux-ci s'avèrent toujours nécessaires mais peuvent être moins renforcés (en fréquence et en taille d'échantillon) quand le fabricant maîtrise mieux son procédé. Malgré cette multitude de points sur lesquels le fabricant peut « jouer » pour diminuer ses coûts de revient, l'optimisation dans ce domaine reste limitée car elle ne peut pas aller à l'encontre du niveau de qualité requis, ce niveau de qualité ayant justement un prix.

Diminuer les délais revient à maîtriser leur gestion et la difficulté dans la gestion des délais provient de la méconnaissance des activités que l'on a à effectuer. Encore une fois, la maîtrise des procédés par le fabricant lui permet de mieux gérer le temps, voire de l'optimiser. Ainsi, pour le personnel, les processus deviennent avec le temps familiers et gagner en productivité en travaillant sur les délais devient alors possible.

En plus de ces trois éléments de contrainte, il reste à prendre en considération la notion de valeur ajoutée qui détermine le ratio de productivité de l'entreprise. Ce dernier permet, quand il est élevé, de faire face à la concurrence de plus en plus rude dans le domaine où active CLP du fait de l'élargissement du marché du générique suite à la multitude de mesures incitatives que les autorités algériennes mettent à la disposition des fabricants nationaux.

Le périmètre visé par CLP étant justement le marché national, l'entreprise doit non seulement faire face à cet élargissement du marché du générique mais aussi à l'orientation que prend ce même marché vers les formes sèches.

Pour rester compétitive dans de telles conditions, CLP a choisi de « miser » sur la qualité ; celle du produit qui est une exigence réglementaire et celle de l'ensemble des activités pratiquées sur son site. Pour cela, il a été décidé, le lancement du projet de « mise à niveau du système qualité ». Celui-ci s'inscrit dans la volonté du laboratoire de mettre en place une démarche qualité globale pour ses différents départements dans laquelle le rôle de la direction est primordial: il s'agit d'un engagement total qui est indispensable car il y va de la motivation de tous.

IV.1.2- Composantes du projet

- Caractérisation

Le projet vise, dans un premier temps, à constituer une référence qualité commune pour le site de CLP, ceci amènera à faire évoluer les activités de l'entreprise vers la conformité aux référentiels considérés.

Il a pour objectif de définir les procédures à suivre, les outils à utiliser, les normes à respecter, la méthodologie de développement des produits et les contrôles prévus pour chaque activité.

- Localisation

Le projet émane de la direction qualité de CLP, plus précisément de son département assurance qualité. Il relie l'assurance qualité, d'une part, à la direction générale, et d'autre part, aux autres départements de l'entreprise.

- Profil

Le projet de « mise à niveau du système qualité » est un projet complexe à faible budget.

Il est complexe par le nombre de structures qu'il engage. En effet, parmi les structures qui participent à la réalisation du projet et les structures qui seront impactées par celui-ci, se trouve l'ensemble des services et départements du laboratoire dont les activités sont à caractère pharmaceutique.

En revanche, le projet ne nécessite pas un grand financement. Il s'agit dans sa majorité de formaliser les pratiques courantes et de fournir une couverture qualité aux activités du site. Hormis certaines interventions d'experts ou acquisitions de matériel, les différentes actions correctives et préventives (CAPA) du plan de ce projet ne mobilisent pas de fonds.

○ Ressources

Le projet est conduit en mode « direction de projet ». Etant complexe et faisant intervenir plusieurs structures à la fois, le localiser au niveau du département assurance qualité n'est pas conseillé.

Le projet est confié au directeur qualité du site. Il fait intervenir le personnel des différentes structures, au besoin, soit pendant toute la durée de réalisation ou pour l'accomplissement de tâches spécifiques et temporaires.

Le recours à des intervenants externes est prévu à la fin du projet, sous forme d'un audit qualité externe, pour mesurer la performance du système mis en place et se confronter aux standards qualité internationaux.

La structure du projet est présentée dans le schéma ci-dessous (Figure2).

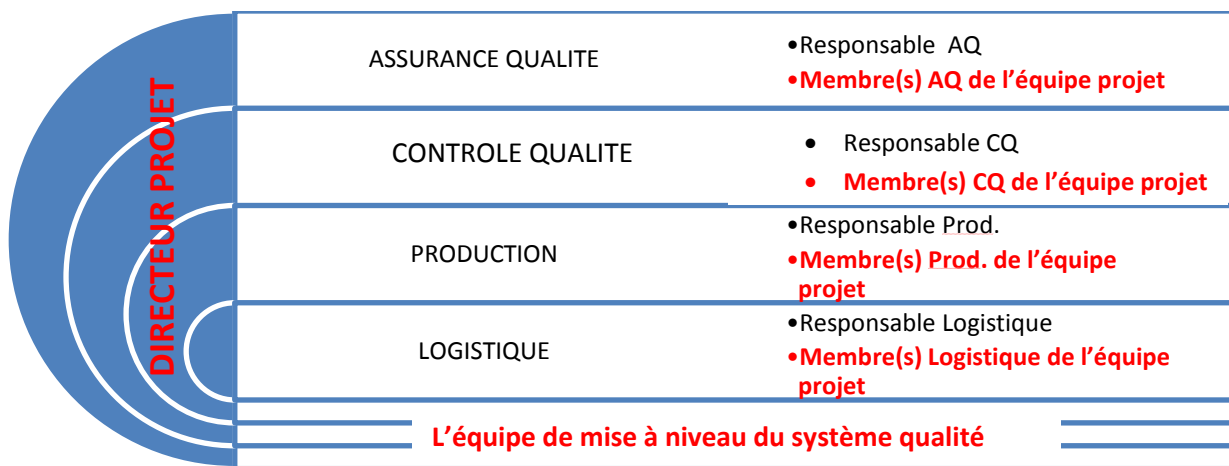


Figure 2 : Schéma de l'organisation du projet

IV.1.3- Organisation du projet

Le projet a été découpé en trois phases : une phase de préparation, une phase d'exécution et une phase de maintien et d'amélioration.

La phase de préparation a regroupé les étapes suivantes :

- Choix du référentiel,
- Désignation de l'équipe projet et de son leader,
- Formation de l'encadrement,
- Création de la structure sous-projet « phase diagnostic », avec ses animateurs internes et le reporting concernant la préparation et la réalisation de l'audit,

- Etablissement du plan : actions, responsabilités, délais.

La phase d'exécution a regroupé les étapes suivantes :

- Formalisation des pratiques : procédures, instructions et techniques opératoires standards et enregistrements ;
- Validation des travaux : approbation des documents édités ;
- Application : diffusion, formation et remontée des difficultés de réalisation.

La phase de maintien et d'amélioration a regroupé les étapes suivantes :

- Mise en place des indicateurs de performance ;
- Mis en place d'un système de gestion des risques qualité.

IV.1.4- Outils du projet

Tout au long de la réalisation du projet, l'équipe s'est référée à une multitude d'outils pour collecter, traiter et utiliser les données d'entrée et les données de sortie des différentes phases du projet. Parmi les outils se trouvent les *outils qualité* utilisés dans la réalisation des étapes du projet et les outils de *gestion de projet* utilisés pour l'organisation et l'évaluation du travail effectué de phase en phase.

Les outils du projet sont listés ci-dessous :

- Questionnaire








Le questionnaire est un outil de base de la qualité, il permet la collecte des informations et leur exploitation simple et rapide à condition que les réponses qui lui sont apportées ne soient pas ambiguës. Ces réponses varient entre affirmation, négation, description et choix parmi plusieurs propositions. Dans le cadre du projet, le questionnaire a été utilisé pour le diagnostic de la situation préliminaire, il a de ce fait été élaboré suivant le principe « QQQQCCP » dans le but de recueillir des données.

- QQQQCCP

Il s'agit d'une technique de structuration de l'information qui permet d'orienter la réflexion sur un problème qualité donné sur la base des questions Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ? L'acronyme correspond donc aux initiales des questions auxquelles il faut répondre. Cet outil a servi à rendre les interviews effectuées dans le cadre de l'audit le plus complètes possibles. Les détails sur l'utilisation de cette méthode sont abordés dans le chapitre IV.2 *Déroulement du Projet*.

- Diagramme des flux

Il s'agit d'un graphique qui permet de schématiser la suite des opérations nécessaires pour fabriquer un produit. Ce schéma a pour principe de décomposer les processus opératoires en sept éléments :

Opération ou transformation qui apporte de la valeur ajoutée	
Transport ou manutention	
Stockage avec opération d'entrée / sortie	
Stocks tampons	
Contrôles	
Production de valeur ajoutée et contrôle	
Document produit ou qui sert à l'action	

Des couleurs peuvent être utilisées pour rendre le schéma plus parlant :

- Vert pour les opérations avec valeur ajoutée,
- Bleu pour le transport,
- Orange pour le stockage,
- Rouge pour le contrôle.

Cet outil a été utilisé pour découper le processus de réalisation pharmaceutique de l'entreprise en plusieurs étapes. Il facilite la vision globale du procédé et la communication entre les activités et les différents intervenants.

○ Approche des 5M

C'est une méthode qui permet de regrouper les données relatives à un problème qualité donné en cinq (5) familles : Main d'œuvre, Méthode, Milieu, Matériel, Matière. Une représentation en « arête de poisson » plus connue sous le nom de « diagramme d'Ishikawa » peut servir pour schématiser l'utilisation de cette approche dans le traitement des données. Dans le cadre du projet, elle a été utilisée dans la phase « exécution » pour rechercher et recenser les causes des non-conformités relevées par l'audit et pour lesquelles il faut établir un plan CAPA.

○ HACCP

Il s'agit de Hazard Analysis and Critical Control Point ou l'Analyse des Risques et du Contrôle des Points Critiques mis en évidence par cette analyse quand elle est effectuée sur un processus donné. Elle a été utilisée dans la phase de « maintien et d'amélioration » pour la gestion du risque qualité. Les détails sur l'utilisation de cette méthode dans le projet sont abordés dans le chapitre IV.2 *Déroulement du Projet*.

○ Les outils de gestion de projet

Pour la gestion du projet de « mise à niveau du système qualité pharmaceutique » des outils ont été utilisés dans le but d'organiser les activités et d'assurer leur suivi. Ces outils ont également permis d'évaluer le travail effectué, de recenser les difficultés rencontrées au cours de la réalisation et d'identifier les améliorations à apporter à la gestion des projets au sein de l'entreprise. Parmi ces outils on retrouve : les réunions de chantier, les post-mortem, les to-do-List et les comptes-rendus.

IV.2- Déroulement du projet

IV.2.1- Préparation

IV.2.1.1- Etude de la documentation existante

Dans cette étape, en collaborant avec les autres membres de l'équipe, j'ai procédé à la revue de la trame documentaire en cours d'utilisation à CLP dans le but d'en tirer les documents manquants pour que ces derniers soient édités et appliqués durant la phase d'exécution. Il a été question de passer en revue l'ensemble des procédures et documents d'enregistrement qui sont utilisés à CLP. Puis de comparer leur suffisance par rapport à la liste des documents qualité nécessaires rapportés dans le chapitre *Documentation* des BPF. Leur utilisation a été vérifiée dans l'étape suivante lors de l'audit interne.

Ce travail nous a permis une prise de connaissance de l'organisation documentaire des activités pharmaceutiques de l'entreprise.

A partir de là, une insuffisance est décelée dans la couverture documentaire des pratiques à CLP. Les documents manquants figurent dans le tableau suivant :

Milieu	<ul style="list-style-type: none">• Relevés de T° et H°• Rapport de qualification CTA• Procédure de nettoyage
Matière	<ul style="list-style-type: none">• Fiches de spécifications MP et AC• Procédure de gestion des réactifs• Procédure de gestion des substances de référence
Méthode	<ul style="list-style-type: none">• Instructions de fabrication• Instructions de conditionnement• Procédure de vide de ligne• Plan directeur de validation• Procédure de réception
Matériel	<ul style="list-style-type: none">• Plan de qualification des équipements• Procédures de maintenance• Rapports de qualification• Procédures d'utilisation des équipements de production• Procédure de gestion métrologique
Main d'œuvre	<ul style="list-style-type: none">• Plan de formation• Fiches de poste et de fonction• Habilitations du personnel

Tableau 1 : Tableau des résultats de l'étude de la documentation existante

A l'issue de cette étape, en mettant en évidence les documents manquants, on est parvenu à identifier une partie des objectifs qualité du projet :

- Editer les procédures comportant instructions de fabrication et de conditionnement.
- Elaborer les plans de validations, qualifications, métrologie et maintenance.
- Mettre à jour les documents appartenant à l'ancien système documentaire et dont l'utilisation est toujours en cours.

- Réviser les procédures de change control et de traitement des déviations.
- Compléter le système actuel par des procédures de gestion des risques, de gestion des dossiers de lot, et de libération des lots.

IV.2.1.2- Analyse des incidents et anomalies

Pour mieux apprécier le système qualité à CLP, nous avons procédé à l'étude et l'analyse des incidents et anomalies rencontrées durant le premier semestre de l'année 2014. Les données disponibles dans les fiches de déclaration d'anomalie ont été regroupées dans un tableau puis une attention particulière a été accordée aux incidents et anomalies dus à des problèmes de « gestion qualité globale ». Ces anomalies proviennent des différents départements, chacune a été traitée en collaboration entre l'émetteur et le département AQ.

On compte parmi les anomalies recensées 67% de critiques, 13% de majeures et 20% de mineures. L'appréciation de la classe de risque revient à l'émetteur de l'anomalie. Les anomalies se répartissent entre différentes causes comme suit :

<i>Cause</i>	<i>Pourcentage d'anomalies</i>
Equipements	55%
Formation personnel	8%
Gestion qualité globale	9%
Locaux	4%
Méthode	9%
Documents	1%

Tableau 2 : Tableau des résultats de l'analyse des incidents et anomalies

Cette analyse permet de nous orienter dans l'exploration du système qualité en place. En effet, on peut d'ores et déjà déceler des problèmes qualité fréquents liés aux équipements, à la méthode et à la formation du personnel. La phase diagnostic du projet apportera plus de précisions sur ces problèmes.

IV.2.1.3- Revue des audits précédents

Au cours de la phase préparatoire du projet, nous avons inclus la revue des audits qualité précédemment effectués sur le site de CLP, ceci nous a permis d'avoir une vision rétrospective sur l'état de son système qualité pharmaceutique. Pour cela, nous avons procédé à la traduction des rapports qui étaient en version anglaise, établi une synthèse et fait ressortir les écarts récurrents.

Nous signalons que deux audits ont eu lieu depuis la création du laboratoire, tous les deux dans le cadre de contrats de sous-traitance. CLP a été auditée par ses donneurs d'ordre dans le but de vérifier l'aptitude de ses locaux et installations d'un côté et celle de son système qualité d'un autre côté, à mettre sur le marché, pour ses clients, des produits répondant aux spécifications établies dans leurs dossiers techniques.

Audit I

Cet audit a eu lieu en 2006, soit deux ans après la mise en marche de l'unité. Il a concerné l'ensemble des structures, à savoir le magasin, la production, la logistique et l'assurance qualité.

L'auditrice, directrice assurance qualité du donneur d'ordre, a noté que « les locaux de fabrication et de conditionnement ainsi que les utilités sont conçus et équipés de façon adéquate et semblent permettre la production de nos produits », tel que mentionné dans le rapport d'audit. Mais elle a cependant relevé quelques écarts concernant :

- L'organisation de l'entreprise qui ne permettait pas une séparation des activités de production et de qualité,
- Le système d'étiquetage (identifications et statuts) qui ne garantissait pas une totale protection des risques de confusion et de mix-ups,
- La taille des locaux de stockage qui était insuffisante et qui ne permettait pas un zoning adéquat.

Dans le rapport d'audit, nous notons que 35% des observations relevées concernent des « non-conformités aux exigences des current Good Manufacturing Practices (cGMPs), avec ou sans risque sérieux d'affecter la qualité ». Nous relevons également que 30% expriment des pratiques « conformes aux exigences de base des cGMPs et aux procédures internes mises en place » et que 25% des exigences qualité recherchées par le donneur d'ordre n'étaient pas applicable à CLP, puisqu'il s'agissait à l'époque d'une « jeune unité en phase de démarrage de son activité ».

Il est important de souligner, qu'à l'époque « les standards qualité exigés par le ministère de la santé en Algérie n'étaient pas vigoureux et ne concordaient pas totalement avec les cGMPs internationales » selon ce qui a été rapporté dans le rapport d'audit. Il est important de rappeler le contexte politique et économique de l'époque et de la récente relance de la production pharmaceutique nationale après plusieurs années de latence.

A la lumière de ces données, l'auditrice a conclu en faveur de l'aptitude de CLP à fabriquer et conditionner pour son laboratoire, « tant qu'elle remplit les exigences établies par les autorités locales », avec la condition de mettre en place un département assurance qualité (AQ) avec une unité AQ, une unité contrôle qualité (CQ) et une unité validation.

Audit II

Le deuxième audit a été effectué en 2009, soit trois ans après le premier audit qualité du site. Il a concerné les zones de stockage, le secteur de fabrication, le secteur de conditionnement, le laboratoire IPC et les utilités.

Le résumé du rapport d'audit est donné dans le tableau suivant:

Points positifs	Points négatifs
<ul style="list-style-type: none"> • Présence de cloisons pharmaceutiques et portes à ouverture automatique ; • Equipements neufs ; • Ligne de conditionnement primaire des blisters équipée d'une camera couleur ; • Ressources humaines suffisantes et bien qualifiées ; • Laboratoire de contrôle qualité (LCQ) spacieux et bien équipé, validation prévue pour le 1er semestre 2009. 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de forage, l'eau achetée à l'ADE ; • Absence d'installations d'eau purifiée nécessaire au dernier rinçage des équipements et au pelliculage des produits ; • Absence de turbine de pelliculage, acquisition en cours d'étude ; • Absence de détecteurs de métaux ; • HVAC non qualifié ; • Absence de système « pest control » ; • Conditionnement secondaire manuel ; • Absence de monitoring au magasin ; • Système qualité à l'état de « draft » ; • Absence de système d'étiquetage fiable.

Tableau 3 : Rapport de l'Audit II

Parmi ces observations, l'auditeur, manager qualité du donneur d'ordre, a mis l'accent sur le système d'étiquetage qui ne permettait pas d'éviter les contaminations croisées et sur les documents qualité du site qui étaient à l'état de « draft ».

Des recommandations ont été émises dans le but de :

- Prévoir un plan d'action qualité validé par la direction générale ;
- Prévoir un système d'étiquetage pour éviter les mix-up ;
- Prévoir un système fiable de « vide de ligne » ;
- Mettre en place un système d'assurance qualité (procédures et audit interne) ;
- Optimiser la libération de lot (flux et responsabilités).

Interprétation

Ces deux audits qualité effectués à CLP ont mis l'accent sur le système de prévention des contaminations croisées qui est insuffisant et inefficace aux yeux des deux auditeurs. Sur ce, on comptera parmi les points faibles du système qualité de l'entreprise : l'étiquetage, le vide de ligne et la maîtrise des flux. Une attention particulière sera accordée à ces écarts compte tenu de leur importance et de leur persistance dans la gestion qualité de CPL.

IV.2.2- La Phase Diagnostic

Dans cette partie concernant la phase diagnostic, nous allons présenter les référentiels sur lesquels nous nous sommes basés, puis nous aborderons quelques notions relatives à l'audit et sa méthodologie avant de passer à sa conduite au sein de CLP dans le cadre de notre projet ainsi que les résultats qui en sont découlés et qui ont servi à l'élaboration du plan CAPA dont le déploiement fait l'objet de l'étape suivante.

IV.2.2.1- Choix des référentiels

La conformité aux bonnes pratiques de fabrication est une exigence réglementaire. On y trouve l'ensemble des performances qualité qui doivent être réunies dans un site de fabrication de produits pharmaceutiques. L'édition en vigueur est 2014/01.

L'OMS recommande la conformité à ces bonnes pratiques et en détaille les moyens d'instauration dans des directives qu'elle émet régulièrement.

Dans la mise à niveau de son système qualité, CLP a choisi de se conformer aux BPF et a utilisé, pour ce faire, certaines des directives OMS qui concernent les activités pratiquées sur son site, en voici la liste :

- WHO technical report series n° 961 Annex 3
- WHO technical report series n° 906 Annex 4
- WHO technical report series n° 902 Annex 9

On compte également parmi les documents référentiels utilisés la norme ISO 14644 relative aux zones propres et aux contrôles de l'environnement qui leurs sont associés.

Un tableau, joint en annexe, regroupe les principales opérations qui constituent le processus de réalisation à CLP, et affecte à chacune les exigences des référentiels choisis la concernant.

Ceci a été établi en passant en revue tous les textes des référentiels précités. Une lecture et une analyse approfondies ont permis de dégager les performances qualité auxquelles doivent se conformer les activités du site.

La représentation graphique du processus de réalisation est jointe en annexe.

IV.2.2.2- L'audit interne

L'audit qualité selon la norme ISO 9001 version 2000 est un processus systématique, indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits.

Il s'agit d'une démarche née, d'un côté, d'une approche volontaire, celle de se conformer à des référentiels normatifs tel que l'ISO, et d'un autre côté, d'une exigence opposable, celle des BPF qui représentent le référentiel métier. Ces deux aspects concordent pour l'atteinte du « zéro risque pharmaceutique ».

L'audit interne utilisé dans le projet pour diagnostiquer le système d'assurance qualité en place à CLP, constitue par ailleurs, selon les BPF, une partie même de ce système. En effet, l'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires.

Il existe pour l'auto-inspection trois dimensions essentielles :

- Une dimension informative qui permet la prise de connaissance de l'activité, de son déroulement et de ses problématiques ;
- Une dimension de contrôle qui met l'accent sur la notion de conformité au référentiel ;
- Une dimension d'amélioration pour l'optimisation de l'organisation et la surveillance du système.

Le tableau suivant détaille les étapes du processus d'audit interne avec les données d'entrée et les données de sortie de chacune.

Données d'entrée	Etapes	Données de sortie
Besoins en ressources	Préparation « stratégique »	Programme d'audit
Programme d'audit	Préparation « opérationnelle »	Plan d'audit
Plan d'audit	Réalisation d'audit sur site	Constatations
Constatations	Synthèse des constatations	Conclusions
Ecart / observations	Présentation des résultats	Rapport d'audit
Rapport d'audit	Clôture et suivi des résultats	Amélioration

La réalisation de l'audit interne à CLP

Documents associés

- La procédure liée à la gestion de l'audit interne qui fait partie du système documentaire de CLP. Elle spécifie les responsabilités, la méthodologie et les délais en matière d'audit. Elle définit la criticité des écarts et leur classification. On trouve dans ses annexes les documents nécessaires à la traçabilité de l'opération, à savoir les modèles du plan et du rapport ainsi que le tableau de suivi des CAPA.
- Le plan de l'audit préparé au vue des informations générées à partir des données disponibles sur les secteurs audités. Il permet à l'équipe d'audit d'organiser le déroulement et aux audités d'en prendre connaissance. Il est diffusé deux (2) à quatre (4) semaines avant la date prévue de l'audit.
- Le rapport dans lequel on retrouve les objectifs de l'audit, les référentiels utilisés, le niveau de conformité de l'audité aux standards, les incidents qualité majeurs ainsi que la tendance (évolution ou régression) par rapport aux audits précédents.
- Le plan d'action préparé par l'audité et approuvé par le directeur qualité dans les vingt (20) jours ouvrables suivant la diffusion du rapport. Il regroupe l'ensemble des

mesures servant à corriger et/ou prévenir les écarts relevés (CAPA) ainsi que les responsables et délais de chacune. C'est un document disponible sous format électronique pour permettre le suivi des CAPA.

Objectif

L'audit est une étape déterminante du projet, effectuée dans le but d'évaluer la conformité des opérations et pratiques des départements de CLP aux procédures locales et aux référentiels standards (BPF 2014, Directives OMS, normes ISO) ; de détecter les limites de la formalisation et d'identifier les actions et champs d'amélioration à mettre en œuvre.

Il nous a également permis de repérer les points critiques dans le processus de réalisation de l'entreprise, à savoir les opérations génératrices de risques et les étapes indispensables qui requièrent une attention particulière.

Plan

L'équipe d'audit a été constituée d'un membre de chaque département et menée par le directeur qualité du site. Elle a, de plus, compté deux membres observateurs qui ont été à l'occasion formés à l'audit.

L'audit a concerné l'ensemble du personnel des secteurs audités.

L'audit a suivi, dans son déroulement, le flux des activités, de la réception des intrants à la livraison du produit fini. Ont été ainsi concernées toutes les structures dont les activités sont à caractère pharmaceutique:

- Le magasin
- Le contrôle qualité
- La production
- La maintenance
- L'assurance qualité

Il s'est déroulé sur trois journées successives, selon le programme suivant :

- La réunion d'ouverture d'une durée de 30 minutes durant lesquelles l'auditeur principal a brièvement expliqué les objectifs et l'organisation de l'audit aux responsables des secteurs audités.
- L'inspection du magasin d'une durée de deux heures et celle du laboratoire de contrôle qualité d'une durée de trois heures ; durant lesquelles ont été passées en revue l'organisation générale des activités de chaque structure, ainsi qu'une évaluation des risques des pratiques recensées sur la qualité du produit.
- L'inspection des départements de production et de maintenance pendant la deuxième journée de l'audit. Elle a englobé une revue des flux, du process et des équipements, ainsi que la gestion des incidents, des changements et des risques qualité.
- Pendant la troisième journée ont eu lieu l'inspection du département d'assurance qualité, durant laquelle la gestion documentaire de l'entreprise a été décortiquée, et la réunion de clôture de l'audit.

La consultation des documents internes relatifs aux secteurs audités et la discussion des processus concernés se sont effectuées en parallèle avec les inspections.

Inspection

L'inspection s'est articulée autour de questionnaires préalablement établis sur la base du principe « QQQCCP ».

Le tableau suivant regroupe les sept (7) questions relatives au principe et les thèmes que les réponses qui leur sont apportées permettent de couvrir. Nous avons suivi ce modèle pour mettre au point un questionnaire par département audité.

Questions		Réponses
Qui est ...	concerné ?	Les structures concernées sont : magasin, production, maintenance, contrôle qualité et assurance qualité avec l'ensemble de leurs processus (réception, fabrication, distribution, réclamations, rappels ...).
	acteur ?	L'équipe de l'audit d'un côté et le personnel des départements audités d'un autre côté.
	responsable ?	L'organisation de l'audit est du ressort du département qualité. Les responsabilités sur les écarts relevés sont précisées dans le rapport (on relie chaque écart au département dans lequel il a été observé). Les responsabilités en matière de CAPA sont rapportées dans le plan d'action.
Quoi ?	Objet	Le contrôle de la mise en œuvre et du respect des référentiels normatifs.
	Action	Interviews, Vérifications, Relevé des observations, Synthèses quotidiennes.
	Opérations	Fabrication, conditionnement, contrôle, entretien des locaux et du matériel, gestion des documents ...
Où ?	Etapes	Le processus de réalisation pharmaceutique de l'entreprise.
Quand ?	Planning	Etablir un calendrier annuel suivi et documenté.
	Durée	Trois (3) jours ouvrables pour l'inspection, dix (10) pour le rapport et vingt (20) pour le plan CAPA.
	Fréquence	Selon le profil qualité des départements audités.
Comment ?	Moyens	

	Modalités	
Combien ?	A évaluer à toutes les questions précédentes	Nombre d'auditeurs dans l'équipe, nombre d'heures d'auto-inspection par département, nombre d'audits par an ...
Pourquoi ...	respecter telle procédure, réaliser telle action ?	Pour répondre à une exigence réglementaire, pour obéir à un référentiel normatif, pour être conforme à des spécifications, pour être productif ...

Tableau 4 : Tableau de l'application du QQQCCP à la conduite de l'audit interne

Des résumés des tableaux des questionnaires élaborés pour chaque service sont joints en annexe.

Au cours de l'inspection, les questions préalablement préparées ont été posées aux responsables et/ou opérationnels des départements audités dans le cadre d'interviews individuelles réalisées par les membres de l'équipe d'audit. Les réponses apportées par les audités ont été vérifiées par la suite, soit par des exemples de pratiques effectués in situ, soit par l'examen des documents d'enregistrements correspondants.

Suite à ces questions/réponses, les pratiques qui ne sont pas effectuées dans le respect des référentiels considérés ont été recensées et rapportées dans les cases réservées à cet effet dans les tableaux des questionnaires. Ces réserves sont discutées en marge de l'inspection dans des réunions de synthèse quotidiennes entre les membres de l'équipe d'audit, durant lesquelles les observations relevées sont comparées, commentées et regroupées dans un tableau commun qui servira à la rédaction du rapport final.

Rapport

Seuls les faits démontrés lors des interviews individuelles ont été retenus dans le rapport transmis par les auditeurs dans un délai de dix (10) jours ouvrables à partir de la date de l'audit selon la procédure liée à la gestion de l'audit interne de CLP.

Dans le résumé qui accompagne de rapport d'audit, nous avons rappelé les objectifs de l'audit et relevé les bonnes pratiques suivantes :

- Une volonté de réforme et d'amélioration du système qualité affichée et soutenue par l'ensemble du personnel ;
- La mise en quarantaine immédiate des produits réceptionnés et produits finis ;
- Les lignes de fabrication qui sont dédiées, l'amoxicilline étant un produit hautement sensibilisant ;
- Le déroulement des opérations de vide de ligne ;
- Le LCQ dispose de locaux spacieux, bien conçus et correctement entretenus ;
- La majorité des documents en circulation sont validés, approuvés, signés et datés par les personnes compétentes et autorisées.

Nous y avons également relevé quelques incidents qualité concernant :

- Les équipements de production;
- La formation du personnel;
- Le flux matières et personnel dans la zone de production.

On retrouve dans ce même rapport un tableau regroupant l'ensemble des observations mises en évidence durant les trois (3) jours de l'audit et discutées par l'équipe dans les réunions de synthèse quotidiennes. Ces observations sont au nombre de 115 dont 24 mineures, 47 majeures et 45 critiques. Elles sont prises en compte dans l'élaboration du plan des CAPA.

La classification des écarts observés est faite selon le tableau suivant:

Observation critique	Un écart avec un risque élevé d'affecter la qualité du produit et remettant en cause sa sécurité.
Observation majeure	Un écart avec un risque potentiel d'affecter la qualité du produit. Il met en évidence un processus défaillant devant être amélioré.
Observation mineure	Un écart qui n'est ni critique ni majeur, l'activité concernée peut être poursuivie dans l'attente de finaliser les CAPA correspondantes.

IV.2.2.3- Description du système qualité actuel

La description du système qualité en place s'est effectuée à la lumière des informations recueillies à travers l'étude de la documentation existante, l'analyse des incidents et anomalies enregistrés durant le premier semestre de l'année ainsi qu'à travers la conduite de l'audit qualité interne.

Les principaux écarts de qualité mis en évidence concernent la validation et la qualification, la maîtrise des flux physiques et des flux d'informations, les risques de contaminations croisées et de mix-up, la formation du personnel ainsi que la gestion documentaire des activités pharmaceutiques du site.

Ces écarts ont été situés dans le processus de réalisation de l'entreprise pour donner lieu à un plan d'actions correctives et préventives. L'élaboration et le déploiement de ce plan CAPA constitue la deuxième phase du projet de mise à niveau du système qualité, la phase « exécution ».

IV.2.3- La Phase Exécution Le processus CAPA

IV.2.3.1- Généralités

Définitions

L'action corrective est une mesure visant à éliminer la cause d'une non-conformité ou d'une autre situation indésirable détectée. Elle est prise après qu'un problème se soit passé pour résoudre celui-ci et éviter qu'il ne se reproduise. Les causes du problème sont définies pour qu'un plan d'action puisse être établi puis exécuté. L'action corrective menée doit faire l'objet d'un enregistrement, son efficacité est évaluée.

L'action préventive est une mesure mise en place pour éliminer la cause d'écarts potentiels ou prévenir l'occurrence d'une anomalie observée. Les actions préventives s'adressent à des problèmes potentiels n'ayant pas nécessairement été soulevés jusqu'à maintenant. Le processus d'actions préventives se compare à un processus d'analyse de risque et peut servir pour l'amélioration continue.

Les processus d'actions correctives et d'actions préventives sont très similaires, ce qui explique le fait qu'ils soient, la plupart du temps, confondus dans un même processus « CAPA ». Il est, néanmoins, important de distinguer la différence entre les deux. En effet, l'action corrective est une réaction à un problème qui existe et qui est mis en évidence par un processus interne (auto-inspection, audit interne) ou externe (retours de produits, réclamations clients, rappel de lots), elle a pour objectifs d'identifier le problème et d'apporter les modifications nécessaires au système qualité pour que le processus à l'origine de la non-conformité ne permette plus la réapparition de celle-ci. La documentation relative aux actions correctives doit apporter la preuve que le problème en question a été reconnu, corrigé, et les contrôles appropriés installés. L'action préventive, quant à elle, est initiée dans le but d'éviter la survenue d'un problème avant son occurrence. Il s'agit d'un processus qui assure le monitoring dans le système qualité de sorte à ce que les non-conformités soient identifiées et éliminées avant leur apparition. La documentation relative aux actions préventives doit apporter la certitude que le système qualité en place est capable d'anticiper, d'identifier et d'éliminer les problèmes potentiels.

Le processus CAPA à CLP est géré par une procédure qui définit la démarche à adopter pour la gestion des problèmes qualité rencontrés sur le site. Elle décrit les conditions de mise en œuvre des actions correctives et préventives en vue d'éviter la survenue et/ou d'empêcher la récurrence des déviations, des non-conformités et des réclamations des clients.

Etapes de réalisation

La mise en place d'un processus CAPA effectif est réalisée en sept (7) étapes. Chaque étape doit être complètement documentée.

La détection du problème : est l'étape initiale du processus. Elle consiste en la définition claire du problème avec la source d'information, les détails explicatifs et l'évidence

de l'existence du problème. Parmi les sources qui peuvent mener à l'identification du problème on trouve l'audit interne.

L'évaluation : des problèmes identifiés permet de déterminer le besoin en actions correctives et préventives ainsi que le niveau des actions nécessaires. L'impact potentiel, le risque actuel et les actions correctives immédiates sont définis dans cette étape.

L'investigation : est menée dans le but de corriger le problème, d'identifier et de rectifier tous les effets de ce problème et de mettre en place des contrôles pour prévenir la récurrence de la situation.

L'analyse : détermine les causes réelles du problème, ses causes racines et les causes qui lui sont associées.

Le plan d'action : En utilisant les résultats de l'analyse, la méthode optimale pour corriger la situation et prévenir sa récurrence est déterminée. Un plan d'action est développé. Il devrait comporter : les points à compléter, les documents à réviser, les méthodes à changer, la formation du personnel, les contrôles pour prévenir la récurrence ainsi que les responsabilités sur chaque action. La mise en œuvre de l'action est décrite de façon générale dans le plan.

La mise en place des actions listées et décrites dans le plan doit être accompagnée d'un enregistrement complet. Tout écart dans la réalisation par rapport au plan d'action initial doit être justifié et documenté.

Le suivi des CAPA : est une étape fondamentale du processus. Les actions sont évaluées, la réalisation vérifiée et les documents ayant été utilisés réunis. L'évaluation est menée afin de s'assurer que les causes réelles du problème ont été résolues et un monitoring approprié est mis en place.

Documents associés

La procédure interne : liée à la gestion des CAPA qui définit les lignes directrices de l'élaboration et du déploiement d'un plan CAPA. Son champ d'application s'étend aux problèmes qualité soulevés lors d'un audit interne. Nous allons donc l'utiliser dans la réalisation de la phase « exécution » de notre projet.

Le plan d'action : est proposé par le responsable du département où sont rencontrés les problèmes qualité en question. Le plan est soumis à l'approbation du directeur qualité avant d'être déployé selon un calendrier préalablement établi.

Le tableau de suivi : qui est un enregistrement servant à documenter la réalisation et l'évaluation des actions entreprises. Il existe en format électronique pour être renseigné au fur et à mesure et pour que ces renseignements soient communiqués à temps entre les différentes parties.

IV.2.3.2- Le plan CAPA du projet

Dans le cas de notre projet, il s'agit de regrouper dans le plan d'action de chaque département l'ensemble des mesures correctives et préventives relatives aux écarts relevés dans ce même département. Ce plan est proposé par le responsable de la structure et transmis au responsable de la phase du projet pour synthèse avant d'être soumis à l'approbation du directeur qualité du site.

Les actions proposées sont résumées comme suit :

- Réception
 - Mettre à jour les procédures du magasin.
 - Confectionner de nouvelles étiquettes statut.
 - Définir les spécifications pour vignettes et assurer leur contrôle à la réception.
 - Etablir une liste des fournisseurs agréés de l'entreprise.
- Analyse
 - Editer une procédure pour l'analyse des matières premières.
 - Mettre en place une procédure pour édition des bulletins d'analyse.
 - Editer un log book pour la manipulation et l'habillage en cabine de prélèvement.
- Equipements
 - Commander des balances pour la pesée des produits intermédiaires, vrac, déchets et retours ainsi que pour la double pesée.
 - Installer des préleveurs de température et d'humidité au niveau de chaque local de production.
 - Etablir un plan des interventions de la maintenance sur les équipements et installations de la production.
- Métrologie et qualification
 - Acquisition des masses étalons pour la vérification hebdomadaire des balances de la production.
 - Créer une procédure de gestion de la métrologie et des qualifications pour l'ensemble des appareils de mesure du LCQ et du laboratoire IPC.
- Locaux
 - Limiter l'accès au magasin. Réorganiser le zoning.
 - Aménager le nouveau magasin pour palier au manque d'espace.
 - Installer un auvent à l'entrée de la zone de réception/expédition du magasin.
 - Sécuriser toutes les entrées et sorties du département de production. Dédier les vestiaires au personnel de la production, aménager un autre espace pour le personnel du magasin et les agents polyvalents. Créer un sas pour la réception des AC.
- Nettoyage
 - Valider la méthode de nettoyage des locaux de production.
 - Adapter les fiches de nettoyage aux besoins des différents départements.
 - Editer une procédure de nettoyage pour chaque département.

- Formation
 - Définir les besoins en formation pour chaque département.
 - Compléter la formation aux BPF déjà entamée.
 - Former le personnel de l'entreprise aux bonnes pratiques documentaires.
 - Prévoir une formation HSE pour l'ensemble du personnel de l'entreprise.
- Documentation
 - Lister et référencer tous les documents impactant la qualité, non enregistrés et déjà utilisés.
 - Sécuriser l'accès aux archives. Etablir une liste de tous les documents archivés.
 - Réviser les procédures de gestion des réclamations, de gestion des déviations et de change control.

Le tableau des CAPA du projet est joint en annexe.

IV.2.3.3- Le déploiement du plan CAPA

Le déploiement du plan d'action s'est effectué selon les étapes suivantes :

1. Formalisation : il s'agit de rédiger les documents qualité nécessaires (procédures et documents d'enregistrement) pour les activités faisant partie des écarts à corriger. Pour ce faire, il a été pris pour référence la procédure interne de « gestion documentaire » qui spécifie les étapes à suivre pour créer un document qualité ainsi que les conditions liées au format, au référencement et à l'enregistrement des documents qualité sur le site de CLP.
2. Validation : le document qualité rédigé suit le circuit d'approbation le concernant. Le processus ainsi formalisé est vérifié par le responsable du département qui en est concerné et approuvé par la direction qualité.
3. Application : le document édité est diffusé pour que le personnel concerné en soit informé et formé en vue de préparer l'application du processus formalisé dans le cadre des activités du site.
4. Evaluation : les difficultés liées à l'application du processus sont recensées pour apporter les modifications nécessaires à son bon fonctionnement.

Les mesures à prendre pour lever les écarts mis en évidence lors de la phase de diagnostic ont été regroupées par ateliers. Un atelier qualité représente une ou plusieurs actions du plan qui aboutissent vers un même processus qualité. La mise en œuvre des actions correctives immédiates est assurée par le responsable désigné lors de l'élaboration du plan CAPA. Ces actions sont suivies et raccordées par le responsable de la phase « exécution ».

IV.2.3.4- Le suivi et l'évaluation des CAPA

Le suivi des CAPA s'est effectué sur la base de la mesure des objectifs préalablement définis dans le plan. Les points à vérifier sont :

- Est-ce-que les changements sont complétés et vérifiés ?
- Est-ce qu'une communication et une formation ont suivi ?
- Est-ce qu'on risque d'affecter d'autres processus déjà en place avec les CAPA réalisées ?

Les enregistrements utilisés durant cette phase ont été réunis. Ils servent à documenter le processus CAPA mené pour la levée des écarts.

Le tableau ci-dessous illustre un exemple de suivi d'actions correctives et d'actions préventives dont la mise en œuvre a été déclenchée par un écart relevé lors de l'audit.

Exemple :

SUIVI CAPA						
Description de la non-conformité		Présence au niveau du magasin de documents qualité non gérés. Des versions périmées de procédures liées à la gestion sont encore utilisées. Des documents d'enregistrement non référencés et ne figurant pas sur la liste des documents du site y sont en circulation. Des fiches de réception ne sont pas correctement renseignées.				
Cause de la non-conformité		La procédure de « gestion documentaire » qui spécifie les modalités de diffusion, retrait, enregistrement et archivage des documents qualité n'est pas correctement appliquée.				
Type d'action	Action à entreprendre		DATE	Responsable de la mise en œuvre	Responsable du contrôle de la mise en œuvre	DATE
	Action corrective	Réorganiser les documents qualité utilisés au niveau du magasin.	10.07.2014	Responsable AQ / Responsable magasin	Responsable de la phase « exécution »	15.07.2014
	Etapes de mise en œuvre	<ul style="list-style-type: none"> – Retirer les procédures périmées. – Diffuser les versions en cours de validité. – Enregistrer et référencer les documents qualité utilisés. – Renseigner les fiches de réception mal remplies. 	10.07.2014	<ul style="list-style-type: none"> – Chargé AQ. – Chargé AQ. – Chargé AQ. – Agents du magasin. 	<ul style="list-style-type: none"> – Responsable AQ. – Responsable AQ. – Responsable AQ. – Responsable magasin. 	15.07.2014
	Action préventive	Former le personnel du magasin sur l'utilisation des documents qualité (renseignement, correction des erreurs, conservation de copies ...).	31.08.2014	Responsable AQ	Responsable de la phase « exécution »	31.08.2014

Tableau 5 : Tableau du suivi CAPA

IV.2.4- La Phase Maintien et amélioration

Processus de gestion du risque qualité

IV.2.4.1- Généralités

La qualité doit être maintenue au niveau requis tout au long du cycle de vie du produit, afin que ce dernier reste conforme aux spécifications préalablement déterminées et enregistrées dans le dossier technique. Ceci démontre l'importance du système qualité pharmaceutique dont l'efficacité repose, entre autres, sur sa composante de *gestion du risque qualité*.

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit.

Une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels liés à la matière, la main d'œuvre, le matériel, le milieu ou la méthode. Par ailleurs, ce processus permet d'améliorer la prise de décision liée à des problèmes de qualité (gain de temps, réduction des coûts de la non-qualité) et offre aux autorités compétentes des garanties accrues quant à la capacité de l'entreprise à traiter les risques potentiels pour le patient.

La gestion du risque qualité repose sur deux principes :

- L'évaluation du risque basée sur la connaissance scientifique, et
- La formalisation du processus proportionnée au niveau de risque considéré.

Le modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans le diagramme^(*) suivant :

^(*) Le schéma est tiré du guide des *Bonnes Pratiques de Fabrication*, édition 2014.

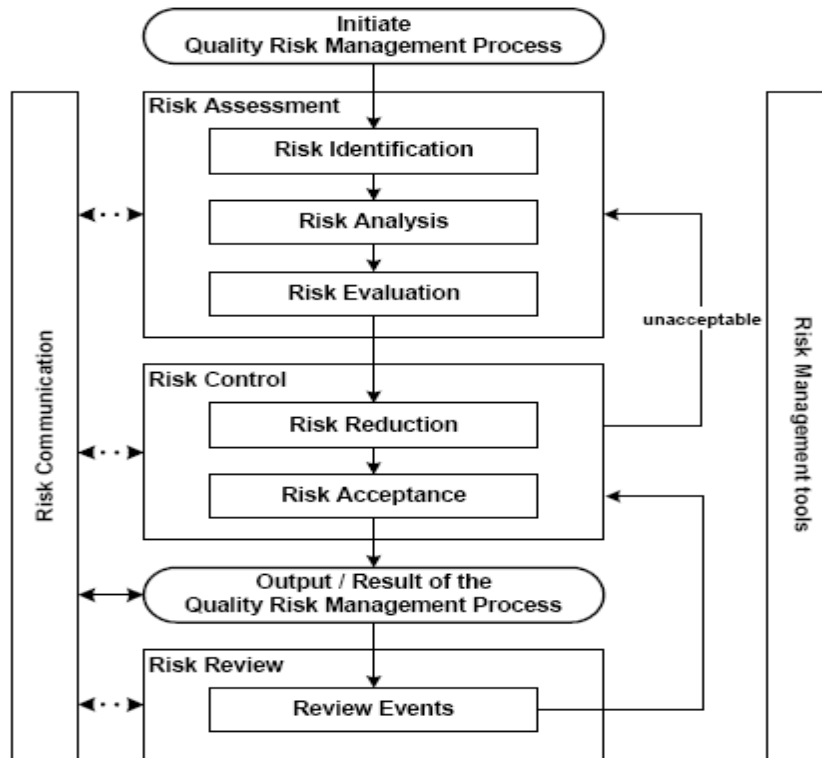


Figure 3 : Diagramme de la gestion du risque qualité selon les BPF

Etape 1 : Appréciation du risque

L'identification du risque est l'usage systématique d'informations pour identifier les dangers afférents à la question liée au risque ou à la description du problème. Ces informations peuvent inclure des données historiques, une analyse théorique, des opinions de personnes bien informées et les préoccupations des parties prenantes. L'identification du risque potentiel aborde la question « qu'est ce qui peut mal tourner ? », y compris l'identification des conséquences possibles.

L'analyse du risque est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés ; c'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité.

L'évaluation du risque compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés. Le résultat d'une évaluation des risques est soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une étendue du risque potentiel. Un système de « notation des risques » aussi précis que possible est employé à cet effet.

Etape 2 : Maitrise du risque

La maîtrise du risque inclut la prise de décision visant à diminuer le risque et/ou le ramener à un niveau acceptable.

La réduction du risque s'attache aux processus permettant de diminuer ou d'éviter un risque qualité lorsqu'il dépasse un seuil spécifié (acceptable). La réduction du risque peut comprendre des mesures prises pour diminuer la gravité et la probabilité des dommages.

L'acceptation du risque peut être une décision formelle ou passive d'accepter un risque qualité à condition de prévoir dans le système de gestion des risques une stratégie adaptée pour que ce même risque soit toujours maintenu au niveau spécifié (acceptable). Ce niveau acceptable dépend de nombreux paramètres et doit être décidé au cas par cas.

Etape 3 : Communication relative au risque

Il s'agit du partage d'informations sur le risque et la gestion du risque entre les personnes en charge de la décision et d'autres intervenants. Les résultats doivent être communiqués et documentés de façon appropriée.

Les informations fournies peuvent être liées à l'existence, la nature, la forme, la probabilité, la gravité, l'acceptabilité, la maîtrise, le traitement, la détectabilité ou d'autres aspects des risques qualité. Cependant, il n'est pas nécessaire de communiquer sur chacun ou sur tous ces aspects, le plus important étant d'avoir un degré de formalisation convenable pour le niveau de risque considéré.

Etape 4 : Revue du risque

Une fois le processus de gestion du risque qualité initié, il continue à être utilisé pour les événements qui peuvent avoir un impact sur la décision initiale prise dans ce cadre, que ces événements soient planifiés (résultats de revue des produits, des inspections, des audits, de la maîtrise des changements ...) ou non (cause/origine déterminée par les investigations menées sur les anomalies, rappels ...). Les résultats du processus de gestion du risque sont examinés pour prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience.

Le champ d'application du processus de gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique peut s'étendre aux opérations suivantes :

- Gestion de la qualité,
- Développement,
- Locaux, équipements et infrastructures,
- Fabrication,
- Laboratoire de contrôle et essais de stabilité,
- Conditionnement et étiquetage.

Des méthodes et des outils de base sont utilisés pour structurer la gestion du risque qualité en organisant les données et facilitant la prise de décision. Parmi les outils, on retrouve des techniques simples telles que les diagrammes, les formulaires de vérification, la cartographie de processus ou encore les schémas de cause à effets. Ces outils sont définis précédemment dans le chapitre « présentation du projet ».

Parmi les méthodes de gestion du risque qui sont appliquées aux activités de l'industrie pharmaceutique, il y a :

L'analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets (AMDE), qui permet une évaluation des modes de défaillance potentielle des procédés et de leur effet probable sur les résultats et/ou la performance du produit. Elle peut s'appliquer aux locaux et équipements et peut être employée pour analyser une opération de fabrication et servir ainsi de guide pour le déploiement des ressources. Cette méthode peut être étendue pour intégrer une enquête sur le degré de gravité des conséquences et leur probabilité d'apparition devenant ainsi une *Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)*.

L'Arbre des défaillances (FTA), c'est une approche qui prend pour hypothèse la défaillance de la fonctionnalité d'un produit ou d'un processus. Elle évalue une par une les défaillances d'un système ou d'un sous-système et leur associe plusieurs causes en identifiant ainsi les cascades de causes. Cet arbre sert à établir le lien avec la cause principale de la défaillance. Il peut être utilisé pour enquêter et développer un programme de surveillance par la suite.

Le classement et la filtration des risques (Risk Ranking and Filtering), c'est une méthode de classification et de comparaison des risques entre eux. Elle décompose le risque initial en plusieurs composantes ou facteurs de risque ; une cotation permet de classer les risque en fonction de la combinaison de leurs facteurs et cette cotation est ensuite pondérée à l'aide de plusieurs filtres pour positionner le risque considéré par rapport à un objectif donné. La méthode peut être utilisée pour établir les priorités en matière d'audit et des site de fabrication par les industriels.

Dans le cadre de notre projet, nous avons eu recours à une autre méthode de gestion du risque qualité dans le but de surveiller et de maintenir le système qualité mis en place. Il s'agit de l'*Analyse des Risques et Maitrise des Points Critiques HACCP*.

IV.2.4.2- La méthode HACCP (*Analyse des Risques et Maitrise des Points Critiques*)

C'est une méthode traditionnellement utilisée dans les systèmes de gestion des risques dans les chaînes de fabrication des produits alimentaires. Elle repose sur le principe de détecter les risques potentiels et de les identifier comme points critiques puis de contrôler ces points critiques dans le but de prévenir ou de réduire leur probabilité de survenue. Elle a, par la suite, été utilisée dans d'autres industries telles que l'automobile, l'aviation et l'industrie chimique, pour voir son champ d'application étendu à l'industrie pharmaceutique.

Dans l'industrie pharmaceutique, cette méthode est employée dans l'objectif de garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité du produit. Elle permet ainsi de contrôler l'ensemble des risques qui peuvent conduire au non respect des engagements de l'industriel vis-à-vis des autorités de tutelle.

L'HACCP, est un outil systématique, proactif et préventif, qui applique des principes techniques et scientifiques à l'analyse, l'évaluation, la prévention et la maîtrise du risque ou

de(s) conséquence(s) de dangers dus à la conception, au développement, à la production et à l'utilisation de produits.

Il est possible d'utiliser l'HACCP pour identifier et gérer les risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique. Cette méthode est plus utile lorsque la connaissance des produits et des processus est suffisamment approfondie pour aider à l'identification des points de contrôle critiques. Les données résultant d'une analyse HACCP donnent une information sur la gestion du risque qui améliore la surveillance des points critiques, non seulement au cours du procédé de fabrication, mais aussi pendant les phases du cycle de vie.

Etapes de réalisation

Lister tous les risques potentiels associés au système qualité en place, puis conduire une analyse de ces risques et déterminer d'éventuelles mesures à prendre pour les contrôler. Cette analyse permet d'identifier les risques dont l'élimination ou la réduction à des niveaux acceptables est nécessaire. Ces risques constituent, pour les étapes suivantes, les points critiques à garder sous contrôle.

Déterminer les points de contrôle critiques. La détermination des points critiques dans un système HACCP peut être facilitée par l'utilisation de l'arbre de décision (voir Outils). La manière dont cette approche est suivie dépend du processus considéré (par exemple production, conditionnement, stockage, distribution ...).

Etablir les limites critiques. Ces valeurs limites sont spécifiées et vérifiées pour chaque point de contrôle. Elles doivent être basées sur la connaissance du système mis en place et établies selon les objectifs qualité de ce système.

Mettre en place un système de monitoring des CCP. C'est un système qui permet de vérifier que les CCP sont sous contrôle, qu'ils ne s'écartent pas des valeurs limites préalablement établies. Le monitoring doit faire l'objet d'un enregistrement. Il permet d'apporter les ajustements nécessaires dans le cas où il indique des résultats hors tendance pour éviter ainsi la survenue d'une déviation. Les données provenant du monitoring sont régulièrement évaluées dans le but de mettre en œuvre des mesures correctives si nécessaires.

Identifier les mesures correctives. Des actions correctives spécifiques sont développées pour chaque CCP pour éviter la survenue de déviations. Ces actions doivent garantir le maintien du CCP dans les limites de contrôle convenues. Leur détermination inclut l'identification et la correction de la cause de non-conformité, les dispositions à prendre pour le produit non conforme et l'enregistrement des mesures prises.

Etablir un système de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP. La vérification des méthodes, procédures et contrôles peut être utilisée pour s'assurer que la gestion des risques qualité par l'HACCP est correctement menée. Les données contenues dans les enregistrements sont revues et analysées à cet effet.

Mettre en place un système d'enregistrement. Une documentation suffisante et précise est essentielle pour la sauvegarde et le traitement des données résultant de l'application du système HACCP. On compte parmi les documents nécessaires le plan HACCP, la matrice de l'analyse des risques et les enregistrements du système de monitoring.

IV.2.4.3- Application de l'HACCP au projet

Dans le cas de notre projet, la gestion des risques est utilisée dans le but de contrôler le système qualité mis en place. L'analyse des risques effectuée dans ce cadre est un moyen pour cerner les activités de l'entreprise en mettant en évidence les risques potentiels qui leur sont liés et en proposant un ensemble de mesures à mettre en œuvre en cas de survenue.

Le but est de répertorier le maximum de risques et de les classer en fonction de leur criticité. Ceci permet de détecter les points critiques auxquels il faut accorder le plus d'importance.

Les étapes du processus de réalisation de l'entreprise ont été décomposées suivant l'approche QQQCCP décrite dans le chapitre « présentation du projet ». à partir de là les risques liés aux différentes activités sont recensés.

Une cotation est ensuite proposée pour quantifier la criticité des risques considérés. La classification prend en compte les trois (3) composantes du risque : Gravité (G), Fréquence (F) et Détectabilité (D). L'indice de cotation est le produit de ces trois facteurs : $IC = G \times F \times D$, il est compris entre 1 et 64.

Cotation	Gravité	Fréquence	Détectabilité
4	Tres importante	A chaque fois	Impossible
3	Importante	Souvent	Rare
2	Faible	Rarement	Courante
1	aucune	Exceptionnelle	Certaine

Un seuil limite de criticité est ensuite défini selon le diagramme suivant:

Critère	Gravité	Fréquence	Détectabilité
Cotation	1	1	4
	2	②	3
	③	3	②
	4	4	1

$$IC = 3 \times 2 \times 2 = 12.$$

Un indice de criticité supérieur à 12 requiert une proposition de mesures correctives à mettre en place en cas de survenue du problème en question.

Exemple :

Processus		Risques	Criticité				CCP	Mesure corrective
Etape	Activité		G	F	D	IC		
Conditionnement secondaire	Mise en étuis des blisters et flacons, étiquetage des flacons, insertion cuillère, insertion notices, vignettage, mise en caisse, palletisation.	Mettre un (1) blister dans l'étui au lieu de deux (2).	4	2	2	16	Oui	Introduire le blister manquant. Renforcer le contrôle au point de survenue.
		Utiliser les étiquettes flacon du lot de produit précédent.	4	2	3	24	Oui	Enlever les étiquettes des facons étiquetés. Refaire le vide de ligne.
		Oublier d'introduire la notice dans l'étui.	4	2	2	16	Oui	Introduire les notices dans les étuis. Renforcer le contrôle au point de survenue.
		Utiliser la bobine de vignettes du lot de produit précédent.	4	2	3	24	Oui	Dévignetter. Refaire le vide de ligne.
		Laisser la caisse ouverte après remplissage.	3	2	1	6	Non	N/A

Tableau 6 : Tableau de l'analyse des risques

Le tableau récapitulatif de l'analyse des risques effectuée dans la phase de maintien et d'amélioration du projet est joint en annexe.

Les points critiques correspondent aux risques dont le IC est supérieur ou égal à 12. Le but, à court terme, est de surveiller ces points sensibles du processus et, à long terme, de les réduire.

La réduction des risques qualité peut être réalisée en maniant deux leviers :

- Réduction de la fréquence de survenue, ce qui requiert un changement dans l'organisation de l'activité concernée par le risque.
- Augmentation de la détectabilité du risque, par la mise en place de contrôles.

De manière générale, le travail à faire consiste en une formalisation des activités pharmaceutiques par l'édition, la mise en place et la formation sur l'application de documents qualité.

IV.2.4.4- Mise en place d'indicateurs de performance

Les indicateurs de performance d'un système sont des paramètres représentatifs des points critiques du système que l'on mesure et compare à des références (standards et/ou prévisions). Ils sont utilisés à court terme pour le pilotage et à moyen terme pour mesurer les

tendances. Ils constituent un moyen de communication entre le responsable de la structure, son équipe, son supérieur hiérarchique et éventuellement la direction générale. Ils permettent de maîtriser le système en question et de faciliter la prise de décision. Il s'agit d'un moyen de veille qui met en évidence les risques et les opportunités.

Le tableau de bord industriel est un ensemble d'indicateurs (statistiques, graphiques et renseignements de tout genre) permettant dans une entreprise de vérifier la bonne marche des différents services et d'en assurer le pilotage. Il peut être représenté en nombres, en graphiques ou par une combinaison des deux. Il peut être hebdomadaire, mensuel, trimestriel ou annuel. Il peut aussi être cumulatif depuis une date ou roulant sur une période.

Des revues qualité régulières périodiques ou continues de tous les médicaments fabriqués doivent être menées afin de permettre une récolte des données relatives aux activités de l'unité de production. Ces données, une fois analysées, servent à mettre à jour les tableaux de bord des différentes structures.

Dans le cadre de notre projet, un tableau de bord regroupant les points essentiels du système qualité a été dressé. Des valeurs cibles ont été proposées pour surveiller ces points. Il s'agit d'un ensemble d'indicateurs d'activité, identifiés sur la base du système d'enregistrement en place, en fonction des données qu'il regroupe et de l'accès qu'il donne à ces données.

Les indicateurs utilisés pour surveiller le système qualité mis en place sont résumés dans le tableau suivant :

Indicateur	Définition	Fréquence	Cible
Anomalie	Nombre total des anomalies reçues	Mensuel	N/A
	Nombre d'anomalies majeures et critiques	Mensuel	N/A
	Nombre d'anomalies traitées en moins de 15 jours	Mensuel	N/A
	Nombre d'anomalies récurrentes	Mensuel	N/A
Réclamation	Nombre de réclamations reçues	Mensuel	N/A
	Nombre de réclamations clôturées en moins de 15 jours	Mensuel	50%
Change control	Nombre de change control reçus	Mensuel	N/A
	Nombre de change control traités en moins de 15 jours	Mensuel	100%
Audit qualité	Nombre d'audit interne réalisé (écarts majeurs et critiques)	Annuel	1 (0 critique)
	Nombre d'audit externe réalisé (écarts majeurs et critiques)		1 (0 critique et 0 majeur)
Documentation	Nombre de procédures mises à jour	Mensuel	N/A
	Nombre de procédures créées	Mensuel	N/A
	Nombre de procédures expirées / retirées	Mensuel	N/A
	Nombre de dossiers de lots clôturés	Mensuel	N/A
	Délai entre fin de campagne et clôture	Mensuel	Moins d'un

	du dossier de lot		(1) jour
Qualification / Métrologie	Nombre de qualification d'équipements de process réalisées	Mensuel	N/A
	Nombre de qualification d'équipement de LCQ réalisées	Mensuel	N/A
	Pourcentage de réalisation du plan annuel de qualification pour la période en question	Mensuel	100%
Formation	Nombre de formations réalisées	Mensuel	N/A
	Temps de formation du personnel / temps de travail	Mensuel	N/A
Validations	Nombre de validations initiées	Mensuel	N/A
	Nombre de validations clôturées	Mensuel	100%
Résultats hors normes	Nombre de résultats hors spécifications déclarés	Mensuel	0
	Nombre de résultats hors spécifications confirmés	Mensuel	0%
Libération de produits finis	Nombre de lots fabriqués	Mensuel	N/A
	Temps moyen de libération (jours)	Mensuel	Moins de 15 jours
	Nombre de lots avec retraitement	Mensuel	0
	Nombre de lots rejetés	Mensuel	Moins de 1 pour 1000
Rappel de lot	Nombre de lots rappelés	Mensuel	0
Indicateur qualité	(nombre lots rejetés + nombre de réclamations) x 100 / nombre total des lots de produits finis	Mensuel	3%
APR	Nombre d'APR réalisés	Annuel	100%
CAPA	Nombre de CAPA initiés	Mensuel	N/A
	Nombre de CAPA clôturés	Mensuel	N/A
	Pourcentage de clôture des CAPA	Mensuel	100%

Tableau 7 : Tableau des indicateurs de performance

IV.2.4- Post-mortem du projet

Le projet s'est articulé autour de trois phases majeures elles-mêmes divisées en sous-phases.

L'étape clé du projet est l'étape « diagnostic » qui nous a permis de déceler les écarts qualité dans le fonctionnement du système en place. Elle a également contenu l'étude approfondie des référentiels pour mettre en évidence les exigences qui concernent les activités du site et les moyens de s'y conformer.

La plupart des difficultés rencontrées lors de cette phase l'ont été pendant l'audit interne. Des difficultés d'ordre organisationnel liées essentiellement à la gestion du temps et au respect du planning préalablement défini. D'autres difficultés liées à la communication avec le personnel audité ont été observées. En effet, la disponibilité de tout le monde pendant toute la durée des visites n'a pas tout le temps été facile à obtenir.

Le processus de travail suivi pour mener cet audit a quant à lui été efficace. Son efficacité peut être mesurée à travers les objectifs que nous nous sommes fixés en début de phase : comprendre le rapport du personnel à la qualité (qualification, formation, conscience), détecter les pratiques non formalisées (pour établir la liste des procédures et instructions à éditer pendant la phase « exécution »), mettre en évidence les écarts des pratiques de CLP par rapport aux référentiels considérés. Ces objectifs ont été atteints. Ils sont exprimés dans le rapport d'audit. Les réunions de synthèse quotidiennes nous ont été d'un grand apport d'un côté pour récapituler et discuter les observations recueillies par les membres de l'équipe séparément pendant la journée et d'un autre côté pour corriger les erreurs liées à la gestion et l'organisation de l'audit (les interviews, les vérifications, la revue des documents).

La matrice d'évaluation post-mortem du projet regroupe l'ensemble des observations faites pendant le déroulement et relatives à la conduite du projet. Ces observations sont liées, entre autres, à la communication, la gestion des changements, les risques, le respect des plannings et la gestion financière.

L'évaluation a été effectuée selon l'échelle S.A.M.I (Satisfaisant, Acceptable, Moyen, Insuffisant). Les observations classées en « S » représentent des points positifs dans la gestion du projet, elles seront reproduites dans la conduite des projets futurs de l'entreprise. Les observations classées en « A » et « M » représentent des pratiques à réévaluer pour leur apporter les modifications nécessaires avant d'être reproduite dans le futur. Les observations classées en « I » représentent quant à elles des processus de travail inefficaces ou mal appliqués qui feront partie du plan d'actions post-mortem pour qu'elles soient corrigées.

Exemples :

N°	Observation	Evaluation			
		S	A	M	I
01	La communication entre les différentes parties prenantes a-t-elle été menée efficacement ?			X	
Commentaire	Communiquer autour de l'organisation, des résultats obtenus, des difficultés de réalisation et de l'avancement des travaux s'est avéré très utile pour maintenir l'ensemble des participants au niveau d'information nécessaire à l'accomplissement de leur tâches. Des tableaux récapitulatifs des activités de chacune des phases ont été élaborés en version électronique pour un partage d'information en temps réel. Pour les projets futurs, il serait intéressant de définir à l'avance les informations clés devant être communiquées ainsi que leurs destinataires pour supprimer les risques d'omission ou les erreurs d'appréciation.				
02	La nécessité des modifications apportées au projet en cours de réalisation a-t-elle été démontrée ?		X		
Commentaire	Exemple : une formation sur l'audit a été introduite dans la phase « diagnostic » avant de mener l'audit interne. Cette formation a été donnée aux membres de l'équipe d'audit pour leur expliquer les principes de base de l'opération puisqu'il s'agit du premier audit qualité interne qu'ils mènent au sein de l'entreprise.				
03	Le planning établi avant le commencement des travaux a-t-il été respecté ?				X
Commentaire	Certaines activités n'ont pas pu être accomplies dans leurs délais préalablement décidés retardant ainsi la livraison de la phase du projet concernée. Ces retards sont généralement imputables au fait que le projet soit mené par une équipe composée de personnel de départements différents qui ont continué à assurer leurs fonctions respectives en parallèle. Les conflits observés entre la direction de projet et les responsables des structures auxquelles appartiennent les membres de l'équipe n'ont pas toujours été résolus en faveur du projet compte tenu des engagements de l'entreprise envers ses clients externes.				

Tableau 8 : Tableau du post mortem du projet

Le plan d'action post-mortem présente les mesures à prendre pour corriger les défaillances observées pendant le déroulement du projet pour servir dans la conduite des projets futurs.

Exemple:

Plan d'action post-mortem					
N°	Effet	Cause	Action corrective	Responsable	Echéance
01	Retard de livraison du rapport d'audit.	Les visites des différentes structures ont pris plus de temps que prévu.	Estimer le temps nécessaire à chaque visite correctement. Ne traiter que les points prévus dans les questionnaires préétablis.	Chargé des audits qualité.	La tenue du prochain l'audit.

V. Conclusion de l'étude

Partant du constat de l'importance octroyée à la qualité dans l'industrie du médicament, un constat fait lors des enseignements théoriques des trois premiers semestres du Master ; le choix de notre étude pratique s'est porté sur le système qualité pharmaceutique.

Nous avons suivi dans la réalisation de cette étude le modèle harmonisé proposé par l'International Conference on Harmonisation (ICH Q10), car nous avons constaté qu'il s'agit d'un modèle complet qui regroupe parmi ses objectifs et ses éléments les axes majeurs sur lesquels reposent les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Le système qualité pharmaceutique selon l'ICH Q10 est construit autour de quatre éléments dont l'application, au cours de notre étude, a été adaptée au terrain de stage : l'historique du laboratoire, le volume de son activité et la nature des médicaments qui y sont fabriqués.

Le premier élément établit qu'un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit doit être mis en place. Ce système fournit « l'assurance de l'aptitude continue des processus et contrôles à fabriquer un produit de qualité attendu et permet d'identifier les secteurs pouvant faire l'objet d'amélioration continue » (ICH Q10). Dans le cadre de notre projet, plusieurs processus ont été revus et corrigés et d'autres ont été mis en place. Citons l'exemple de l'édition d'une procédure relative à l'Annual Product Review (APR) et son application lors de la phase « exécution » ce qui a abouti à la réalisation des APR de l'ensemble des produits de la gamme d'amoxicilline de CLP.

Le deuxième élément établit qu'un système d'actions correctives et d'actions préventives (CAPA) doit être mis en place pour organiser les actions qui sont entreprises en réponse à des problèmes qualité liés aux 3R (réclamations, retours, rappels de lots), aux résultats hors spécifications (OOS) et aux écarts d'audit. Ce processus existait dans le système qualité de CLP avant que notre étude ne soit initiée, nous l'avons d'ailleurs utilisé au cours de la deuxième phase du projet pour corriger et prévenir les écarts ressortis lors de l'audit mené pendant la phase « diagnostic ». Son utilisation nous a permis de mettre en évidence certaines lacunes qui ont été prises en considération dans la révision des documents qualité qui concernent ce processus.

Le troisième élément établit que le système de gestion des changements ou « change control » doit être performant dans le but de garantir l'amélioration continue du processus pharmaceutique du laboratoire. Nous ajoutons à cela l'assurance qu'il doit apporter que quelque soit le changement opéré dans ce processus pharmaceutique, le produit fini libéré répond toujours aux spécifications comprises dans son dossier d'enregistrement. Dans ce sens, des défaillances ont été relevées au cours de la phase « diagnostic ». Celles-ci ont mené à une revue du système de « change control » de CLP avec une séparation des modifications dues aux changements de source (plus fréquents dans le cas de CLP) des autres types de changement. Cette revue a été initiée dans le cadre du projet de mise à niveau du système

qualité pharmaceutique du laboratoire, certains de ses aspects (tels que l'édition de documents d'enregistrement) ont été achevés dans la phase « exécution ». Les autres aspects feront l'objet de travaux séparés.

Le quatrième élément établit la mise en place d'une revue de direction. Un dispositif qui permet de vérifier la performance des procédés et la qualité des produits. Au cours du projet, la nécessité d'un tel dispositif a été relevée pour permettre l'exploitation des résultats de l'étude. Sa mise en application n'est pas encore effective au sein de CLP.

Au delà du travail qui a été effectué au cours de notre étude et des résultats auxquels nous sommes parvenus, plusieurs pistes d'amélioration restent à investir pour maîtriser le système mis en place et le perfectionner en continu. Ainsi, des audits qualité doivent être menés de façon régulière et documentée dans le but de vérifier la conformité des pratiques du laboratoire aux référentiels qui y sont en vigueur. Aussi, un processus de validation / qualification doit être mis en place et doté des moyens humains et techniques nécessaires à sa bonne application pour répondre à un point très important dans un système qualité pharmaceutique selon les BPF. Enfin, et pour garantir la maîtrise des procédés et processus du laboratoire, une attention particulière doit être accordée à la gestion du risque qualité avec la multitude de méthodes et d'outils qu'elle met à la disposition de l'industriel pour approcher le « zéro risque pharmaceutique ».

VI. Conclusion générale

La qualité dans l'industrie pharmaceutique est une exigence des référentiels normatifs et réglementaires auxquels obéit la profession. Pour y répondre, un système qualité pharmaceutique doit assurer la conformité des « 5M », sur un site de production, aux exigences de ces référentiels. En effet, la conception et l'entretien des locaux, la formation et l'habilitation du personnel, les spécifications et le contrôle des matières ainsi que la qualification des équipements et la validation des procédés de fabrication et des méthodes d'analyse constituent les principaux aspects qu'un système qualité efficace doit maintenir au niveau requis.

D'un autre côté, le système qualité pharmaceutique a pour objectif d'assurer la qualité de l'ensemble des prestations liées à la production de médicaments. En couvrant les activités externalisées (fournisseurs et sous-traitants), il assure la qualité du nettoyage, la blanchisserie, la dératisation, la formation, les analyses, la maintenance, les audits, le transport ... etc.

Le système qualité pharmaceutique repose, pour son application et son amélioration continue, sur un système documentaire complet, simple et bien inculqué au personnel. Il est validé par les inspections opérées par les autorités compétentes et qui se concrétisent en général par l'attribution d'un certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Le système, une fois mis en place, est vérifié par des audits qualité menés en interne.

L'efficacité du système qualité pharmaceutique est basée sur des responsabilités bien définies et correctement réparties entre les membres du personnel de l'unité de production. En Algérie, du point de vue réglementaire, la responsabilité de mettre sur le marché un produit de qualité incombe au pharmacien directeur technique. Il s'agit d'un principe inspiré de la réglementation européenne où il est question de « personne qualifiée ou autorisée ». Pour qu'un lot de produit soit libéré avec la certitude qu'il est du niveau de qualité requis, un ensemble de normes et de contrôles est appliqué tout au long du cycle de vie du produit. Les différentes parties prenantes doivent avoir les compétences nécessaires à la mise en œuvre de ces normes et contrôles, des compétences qui sont recherchées au recrutement par l'établissement de profils et entretenues par la suite avec la formation continue. Le personnel doit également percevoir la nécessité d'appliquer les recommandations des standards et sa conscience qualité doit être constamment nourrie à travers la formation et la sensibilisation. Ceci dans le but de garantir l'engagement et l'implication nécessaires pour assurer l'efficacité du système.

La conformité aux standards internationaux ne peut être atteinte qu'en introduisant la notion de qualité dans la culture des entreprises pharmaceutiques algériennes. La réalisation de cet objectif doit se faire en cascade : inculquer les bases, former les compétences, adapter les standards à la réalité du terrain, déployer les moyens nécessaires pour ce conformer puis maintenir et améliorer pour pouvoir se diriger vers les exigences internationales.

VII. Références et bibliographie

ANSM, *Bonnes Pratiques de Fabrication*, décision et annexe du 04 decembre 2013.

ICH Q10, *Système Qualité Pharmaceutique*, comité directeur de l'ICH, juin 2008.

ICH Q9, *Gestion du Risque qualité*, comité directeur de l'ICH, novembre 2005.

WHO, *Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals*, technical report series N°908, 2003.

WHO, *Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical products: main principles*, technical report series N°961, 2011.

WHO, *Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices: validation*, technical report series N°937, 2006.

WHO, *Guidelines on Packaging for Pharmaceutical products*, technical report series N°902, 2002.

PIC / S, *Recommendation on the validation of aseptic processes*, PI 007-6, 2011.

P. ANGTRAKOOL, *International standard ISO 14644 Cleanrooms and Associated Controlled Environments*, FDA.

A. COURTOIS, C. MARTIN-BONNEFOUS, M. PILLET, *Gestion de Production*, Editions d'Organisation, 2003.

Procédure internes de CLP, *Gestion Documentaire*, ASQ-PLG-001, 2012.

Procédure internes de CLP, *Audit Interne*, ASQ-PLG-012, 2014.

Procédure internes de CLP, *Processus CAPA*, ASQ-PLG-021, 2014.

VIII. Annexes

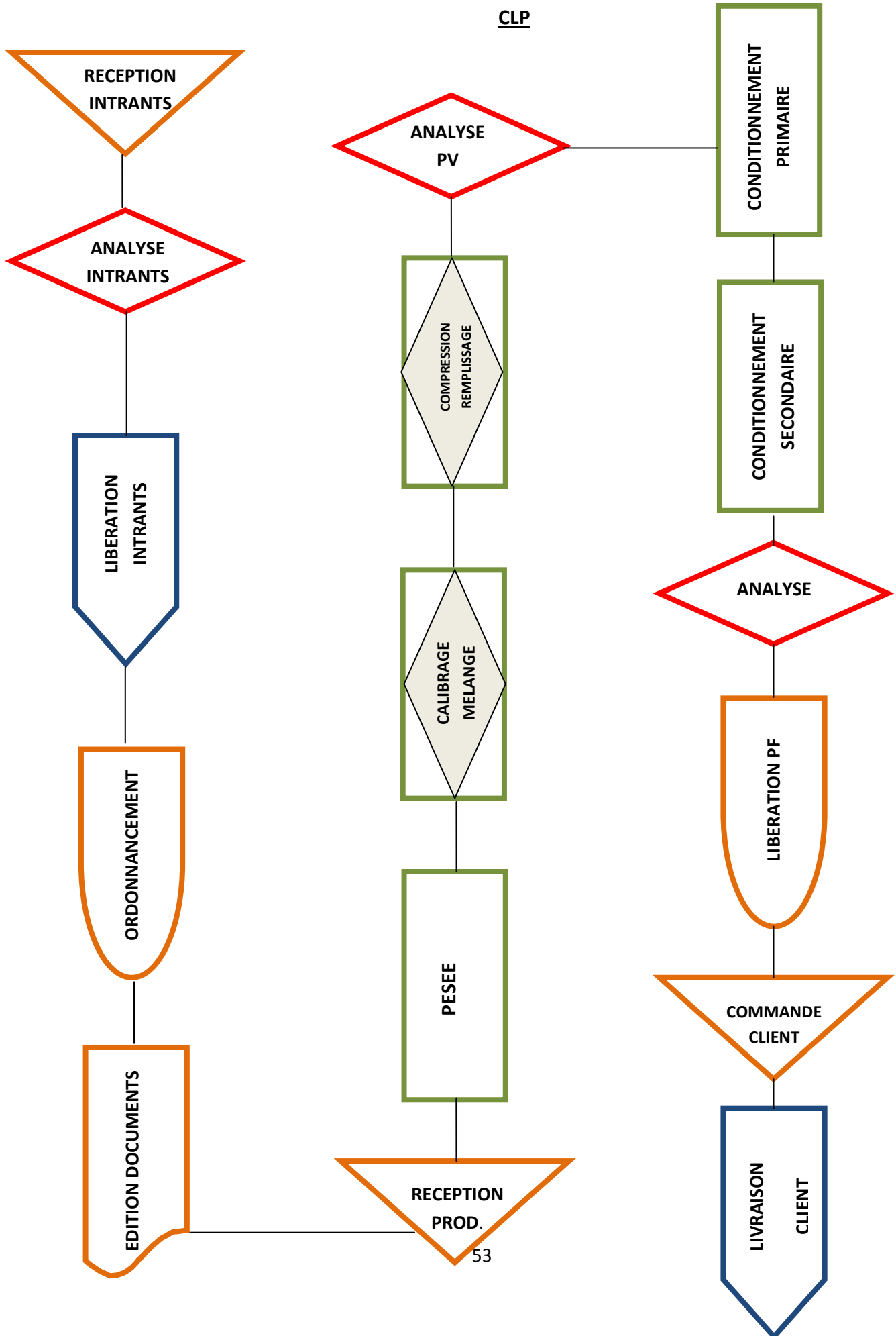
1. Annexe 1 : Tableau récapitulatif des exigences des référentiels considérés concernant les activités du site

Opérations du processus	Chapitres référentiels
Réception intrants au magasin	<p>3.18 BPF taille des locaux + zoning 3.21 BPF zone de quarantaine 3.19 BPF conditions de stockage (propres, sèches, limites acceptables de T°, H°) respectées, mesurées et contrôlées 3.4 BPF entrée des insectes / animaux empêchée 3.5 BPF accès réglementé 3.20 BPF zones de réception et de distribution protection des produits contre les intempéries + nettoyage des contenants 3.23 BPF stockage des RRR 3.24 BPF produits hautement actifs (amox') 3.25 BPF AC imprimés TRS 961/3 OMS Vérifier l'intégrité des contenants + correspondance BC/BL TRS 961/3 OMS l'identité, la quantité et la conformité des articles de conditionnement vérifiées à chaque réception 4.20 BPF enregistrements à la réception 4.21 BPF procédure d'étiquetage</p>
Analyse des intrants	<p>3.22 BPF zone de prélèvement séparée + éviter la contamination 6.11 BPF procédure d'échantillonnage LD 8 1 BPF formation du personnel à l'échantillonnage 6.13 BPF étiquetage des récipients de prélèvement 3.27 BPF zones de stockage échantillons et dossiers 3.28 BPF protection des appareils sensibles 3.40 BPF balances et appareils de mesure de portée et de précision nécessaires 3.41 BPF étalonnage (procédures, protocoles et compte-rendu) 3.42 BPF étiquetage des robinets 3.44 BPF matériel défectueux 4.11 BPF spécifications matières premières 4.1 BPF procédures de contrôle</p>
Editions des documents	<p>4.17 BPF dossier de fabrication de lot 4.18 BPF dossier de conditionnement de lot</p>
Intrants compagne	<p>TRS 961/3 OMS gestion du stock selon le principe du « first expire first out »</p>
Réception intrants à la production	<p>TRS 961/3 OMS les matières premières servant à la fabrication d'un même lot de produit fini sont regroupées à la livraison à la production</p>
Pesée	<p>3.2 BPF procédures de nettoyage locaux et équipements</p>
Calibrage / Mélange	<p>3.3 BPF éclairage, T°, H°</p>

Compression / Remplissage	<p>TRS 961/3 OMS la zone de production est contrôlée pendant et en dehors des compagnes de fabrication</p> <p>ISO 14644 les portes d'un même sas ne doivent pas s'ouvrir en même temps</p> <p>ISO 14644 l'air servant à ventiler les vestiaires est filtré</p> <p>3.4 BPF entrée des insectes / animaux empêchée</p> <p>3.5 BPF accès réglementé</p> <p>3.6 BPF ligne dédiée aux betalactamines</p> <p>3.9 BPF plafonds, murs et sols</p> <p>3.10 BPF utilités, entretien à l'extérieur de la zone de production</p> <p>3.13 BPF salle de pesée distincte et adaptée</p> <p>3.36 BPF procédure de nettoyage des équipements</p> <p>3.44 BPF matériel défectueux</p> <p>4.14/4.15 BPF formules et instructions de fabrication</p> <p>4.8 BPF relevés et enregistrements à temps</p> <p>4.17 BPF dossier de lot</p> <p>5.20 BPF procédure + validation vide de ligne</p> <p>5.19 BPF mesures contre contaminations croisées</p>
Analyse produit vrac	<p>4.12 BPF spécifications</p> <p>4.1 BPF procédures de contrôle</p>
Conditionnement primaire	<p>4.16 BPF instructions de conditionnement</p> <p>4.11 BPF spécifications AC I aires</p>
Conditionnement secondaire	<p>3.16 BPF éclairage suffisant pour contrôles visuels</p> <p>TRS 961/3 OMS examens ophtalmologiques pour personnel conditionnement II aire</p> <p>4.1 BPF instructions de conditionnement</p> <p>4.11 BPF spécifications AC II aires</p> <p>5.20 BPF procédure + validation vide de ligne</p> <p>5.19 BPF mesures contre contaminations croisées</p> <p>TRS 961/3 OMS les articles de conditionnement primaire et imprimés sont manipulés et contrôlés avec autant d'attention que pour les matières premières</p>
Analyse produit fini	<p>LD 19 2.1 BPF 2011 échantillons pour analyse et échantillothèque</p> <p>4.13 BPF spécifications PF</p> <p>4.1 BPF procédures de contrôle</p>
Libération produit fini	<p>4.24 BPF procédures d'acceptation et de refus des PF pour la libération par le DT</p>

2. Annexe 2 : Schéma représentant le « processus de réalisation pharmaceutique » de

CLP



3. Annexe 3 : Tableaux des questionnaires utilisés lors de l'audit interne

MAGASIN

N°	QUESTION	S	A	M	I	COMMENTAIRE
01	Les opérations de réception des produits de base (matières premières, articles de conditionnement) sont-elles effectuées conformément à des procédures ou à des instructions écrites ?					
02	Les produits réceptionnés sont-ils mis en quarantaine, physiquement et administrativement, immédiatement après leur réception et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ?					
03	Les opérations de quarantaine sont-elles effectuées conformément à des procédures ou à des instructions écrites ?					
04	Les zones de quarantaine sont-elles clairement identifiées et distinctes des autres zones ?					
05	L'accès à la zone de quarantaine est-il réservé au personnel autorisé ?					

PRODUCTION

N°	QUESTION	S	A	M	I	COMMENTAIRE
01	La conception et l'agencement des locaux sont-ils en mesure de minimiser tout risque d'erreur, de contaminations croisées et d'accumulation de saletés ?					
02	Les lignes de fabrication sont-elles dédiées (l'amoxicilline étant un produit hautement sensibilisant) ?					
03	La zone de production est-elle contrôlée pendant et en dehors des campagnes de fabrication ?					
04	L'air à l'intérieur des locaux de production est-il traité ?					
05	La conception et l'agencement des locaux permet-il un entretien facile de ces derniers ?					

CONTROLE QUALITE

N°	QUESTION	S	A	M	I	COMMENTAIRE
01	Quand une matière est reçue en plusieurs lots, ces lots sont-ils considérés séparément pour le prélèvement et le contrôle ?					
02	Les contenants prélevés sont-ils étiquetés comme tel ?					
03	Les fluides utilisés sont-ils contrôlés ?					
04	Le prélèvement des matières premières se fait-il dans une zone qui lui est dédiée ?					
05	Les conditions de température et d'humidité sont-elles contrôlées à l'intérieur des locaux ?					

ASSURANCE QUALITE

N°	QUESTION	S	A	M	I	COMMENTAIRE
01	Existe-t-il un organigramme de l'entreprise mis-à-jour et diffusé ?					
02	l'entreprise possède-t-elle un site master file ?					
03	l'entreprise possède-t-elle un manuel qualité ?					
04	La formation initiale et continue du personnel est-elle assurée conformément à un programme préalablement établi ?					
05	Les questionnaires des auto-inspections regroupent-ils l'ensemble des chapitres recommandés dans les BPF?					

4. Annexe 4 : Plan d'actions CAPA du projet

Département	CAPA	Responsable	Délai
Magasin	Mettre à jour les procédures du magasin.	Responsable AQ / Responsable magasin	15.07.14
	Confectionner de nouvelles étiquettes statut.	Responsable AQ / Responsable moyens généraux	15.07.14
	Limiter l'accès au magasin.	Responsable maintenance et utilités	15.08.14
	Réorganiser le zoning.	Responsable maintenance et utilités	15.08.14
	Définir les besoins en formation de chaque département.	Responsables des départements	15.07.14
	Aménager le nouveau magasin pour palier au manque d'espace.	Responsable magasin / Responsable maintenance et utilités	15.08.14
	Définir les spécifications pour vignettes et assurer leur contrôle à la réception.	Responsable AQ / Responsable CQ	18.06.14
	Refaire la couverture époxy du sol du magasin.	Responsable maintenance et utilités	15.08.14
	Installer un auvent à l'entrée de la zone de réception/expédition du magasin.	Responsable maintenance et utilités	15.08.14
	Mettre à jour la procédure de nettoyage et adapter les fiches aux besoins du magasin.	Responsable AQ / Responsable magasin	15.07.14
	Etablir une procédure d'expédition. Annexer une check list des vérifications à faire avant expédition.	Responsable AQ / Responsable magasin	15.07.14
	Etablir une liste des fournisseurs agréés de l'entreprise et la diffuser au magasin.	Responsable AQ/Responsable magasin	15.06.14
	Dédier une zone pour le stockage des retours. Etablir une fiche palette avec les mentions nécessaires pour enregistrer les retours.	Responsable magasin	15.06.14
	Editer une procédure pour la gestion des déchets. Définir une classification des déchets.	Responsable AQ	15.07.14
	Etablir, approuver et afficher le plan du	Responsable	15.06.14

	magasin.	logistique	
Laboratoire de contrôle qualité	Mettre à jour la procédure de nettoyage et adapter les fiches aux besoins du LCQ.	Responsable CQ / Responsable physico-chimie	15.06.14
	Mettre à jour la procédure de gestion des déchets chimiques et pharmaceutiques au niveau du LCQ.	Responsable CQ / Responsable physico-chimie	15.06.14
	Mettre en place les procédures d'utilisation pour les équipements qui n'en possèdent pas.	Responsable CQ / Responsable physico-chimie	30.06.14
	Mettre en place une procédure pour l'édition des bulletins d'analyse.	Responsable CQ / Responsable physico-chimie	15.06.14
	Mettre en place un log book pour la cabine de pesée. Afficher des indications sur la tenue et les mesures d'hygiène exigées.	Responsable CQ / Responsable moyens généraux	30.06.14
	Formation du personnel du LCQ sur les mesures à prendre en cas d'incendie. Prévoir une formation HSE complète.	Responsable AQ / Responsable HSE	31.07.14
	Editer des procédures de contrôle des matières premières.	Responsable CQ / Responsable physico-chimie	07.07.14
	Créer une procédure de gestion de la métrologie et des qualifications pour l'ensemble des appareils de mesure du LCQ et du laboratoire IPC.	Responsable AQ	31.08.14
Production / Maintenance	Sécuriser toutes les entrées et sorties du département de production. Dédier les vestiaires au personnel de la production, aménager un autre espace pour le personnel du magasin et les agents polyvalents. Créer un sas pour la réception des AC.	Responsable maintenance et utilités	31.08.14
	Commander des balances pour la pesée des produits intermédiaires, vrac, déchets et retours ainsi que pour la double pesée.	Responsable moyens généraux	15.06.14
	Former le personnel de la production sur la gestion des log book.	Responsable AQ	30.06.14
	Acquisition des masses étalons pour la vérification hebdomadaire des balances de la production.	Responsable moyens généraux	31.07.14
	Installer des préleveurs de température et d'humidité au niveau de chaque local de production.	Responsable maintenance et utilités	30.06.14
	Valider la méthode de nettoyage des locaux de production. Editer une procédure de nettoyage. Adapter les fiches de nettoyage aux besoins de la production.	Responsable production / Responsable AQ	15.07.14
	Etablir un plan des interventions de la maintenance sur les équipements et	Responsable maintenance et	30.06.14

	installations de la production.	utilités	
	Définir les besoins en formation BPF du personnel de la production.	Responsable production	15.06.14
	Editer les procédures contenant instructions de fabrication et de conditionnement.	Responsable production	30.06.14
	Créer une procédure de vide de ligne. Mettre à jour les check list utilisées.	Responsable production	30.06.14
	Assurer le suivi et l'analyse des anomalies émises par la production.	Responsable production / responsable AQ	15.06.14
Assurance qualité / Gestion des ressources humaines	Etablir les profils des postes vacants par les responsables des structures. Transmettre au DRH pour le recrutement.	Responsable ressources humaines	30.06.14
	Préparer un planning d'audit pour les fabricants. Faire une évaluation documentée sur la base de la documentation remise et des essais.	Responsable AQ	31.07.14
	Réviser les procédures de gestion des réclamations, de gestion des déviations et de change control.	Responsable AQ	30.06.14
	Lister et référencer tous les documents impactant la qualité, non enregistrés et déjà utilisés.	Responsable AQ	15.06.14
	Sécuriser l'accès aux archives. Etablir une liste de tous les documents archivés.	Responsable AQ	15.06.14
	Réaliser une formation sur les bonnes pratiques documentaires et la gestion des documents référencés sur le site de CLP.	Responsable AQ	15.07.14

5. Annexe 5 : Tableau récapitulatif de l'analyse de risques effectuée dans la phase de maintien et d'amélioration

Processus		Pourcentage de risques avec IC ≥ 12
Etape	Activité	
Réception intrants à la fabrication	Réception, confrontation BL / BC	21 %
	Entreposage, étiquetage, mise en quarantaine	40 %
Analyse des intrants à la fabrication	Etablir le plan d'achantillonnage	34 %
	Prélèvement	57 %
	Analyse	86 %
Libération intrants à la fabrication	Changement de statut, étiquetage	72 %
Ordonnancement	Planification de la campagne de production	10 %
Préparation des documents qualité d'enregistrement	Edition du dossier de lot	35 %
	mise à disposition des départements de production et de contrôle qualité de leur parties de DDL respectives	60 %
Transfert des intrants à la fabrication	Livraison des intrants à la production	45 %
	Réception des intrants par la production, identification, vérification quantité et intégrité	45 %
Pesée	Pesée	84 %
	acheminement vers le magasin des quantités restantes	10 %
	Vérification de la conformité du sous-lot matières et des étiquettes de pesée	10 %
	Réconciliation et double-pesée	54 %
Calibrage / Mélange	Calibrage et mélange des matières premières	15 %
	Pesée et Calcul du rendement de l'étape calibrage / mélange	35 %
Compression, mise en gélule, remplissage flacons	Edition de l'ordre de répartition en UF	0 %
	Lancement de la compression, la mise en gélule, le remplissage flacons	50 %
	Répartition en comprimé, gélule, flacon et contrôles en cours	50 %
	Cloture de la fabrication, vérification DDL, calcul du rendement	25 %
Analyse du PV	Prélèvement début / milieu / fin	40 %
	Analyse physicochimique du PV	86 %
Conditionnement primaire	Lancement du conditionnement primaire	54 %
	Réception des AC primaires	30 %
	Acheminement du PV vers l'atelier de conditionnement	20 %
	Mise sous blister / remplissage flacon	58 %
Conditionnement	Lancement du conditionnement	54 %

secondaire	secondaire	
	Mise en étuis des blisters et flacons, étiquetage des flacons, insertion cuillère, insertion notices, vignettage, mise en caisse, palletisation	90 %
Analyse du PF	prélèvement début / milieu / fin	40 %
	Analyse microbiologique	80 %
	Introduction des échantillons dans l'échantillothèque	34 %
Cloture de la compagne de production	Calcul du rendement, réconciliation, coture du conditionnement	20 %
	Retours déchets de fabrication et conditionnement ; retours des AC au magasin	35 %
	Livraison du produit fini au magasin	10 %
Libération du PF	Edition du BA pour PF	25 %
	Edition du dossier de libération de lot	25 %
	Libération du PF auprès du LNCPP	10 %
	Changement de statut du PF	25 %
Traitement de la commande du client	Réception de la commande client	20 %
	Etablissement du BC interne	0 %
	Etablissement le BL client	0 %
	Préparation de la commande du client	20 %
Livraison de la commande au client	Assurer le transport adéquat	35 %
	Etablissement de la facture	25 %
	Préparation du bordereau d'envoi	0 %
	Vérification de la commande client dans le transport	20 %