

الجمهورية الجزائرية الشعبية الديمقراطية
République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique

Université I Blida – Saad Dahlab
Faculté de Médecine



DEPARTEMENT DE PHARMACIE

THESE D'EXCERCICE POUR
L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

AUDIT DES LABORATOIRES DE CONTROLE DE QUALITE
PHARMACEUTIQUE

Réalisée par :

SADAOUI FATHI

BENABOURA IMANE

Session Mars 2021

Encadrée par :

Dr Bouzekri Fatih (Maitre assistant en chimie thérapeutique)

Avant propos

Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Dr Bouzekri Fatih (pharmacien maître assistant en chimie thérapeutique), on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos remerciements s'adressent aussi à tous nos professeurs durant les années des études.

Enfin on remercie l'ensemble de nos familles (parents, maris, frères et sœurs) pour leur amour et leur soutien constant. Nous leur dédions ce mémoire.

Sommaire

Avant propos	1
Sommaire	2
Liste des abréviations	5
Table des illustrations.....	6
Introduction	7
PARTIE I : La qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	8
I. Introduction	9
I.1. Le concept de la qualité	9
I.1.1. Qu'est-ce que la qualité ?	9
I.1.2. Pourquoi parle-t- on de qualité ?.....	9
I.1.3. Pourquoi les organisations s'engagent dans des démarches qualité ?.....	9
I.1.4. Les enjeux de la qualité.....	10
I.1.5. La non-qualité.....	10
I.2. Le système assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique	11
I.2.1. Assurance qualité	11
I.2.2. Objectifs de l'assurance qualité pharmaceutique.....	12
I.2.3. les éléments du système qualité pharmaceutique	13
I.2.4. Amélioration continue du système qualité pharmaceutique.....	14
I.3.1. Les standards ISO : L'Organisation Internationale de Normalisation (ISO, International Standard Organisation).....	15
Les normes de la famille ISO 9000	16
PARTIE II : Contrôle qualité pharmaceutique.....	17
II.1. Contrôle qualité	18
II.2.Missions du Laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique et référentiels réglementaires.....	18
II.2.1.Laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique	18
II.2.2.Missions du Laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique.....	19

II.2.2.1. Contrôle des matières premières	19
II.2.2.2. Contrôle des articles de conditionnement	20
II.2.2.3. Contrôle en cours de fabrication (In Process Control)	20
II.2.2.4. Contrôle de Qualité des Produits finis.....	21
II.2.3. Référentiels réglementaires des laboratoires de contrôle pharmaceutique.....	22
II.2.3.1 Bonnes pratiques de fabrication (BPF)	22
II.2.3.2. Les Pharmacopées	22
II.2.3.3. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)	22
II.2.3.4. Normes ISO 17025	22
II.2.3.4.1. Définition	22
II.2.3.4.2. Avantage de la norme ISO /IEC 17025.....	23
II.3. Organisation des laboratoires de contrôle pharmaceutique	24
Service physico – chimie	24
Service de microbiologie – immunologie	24
Service de pharmaco – toxicologie	24
PARTIE III : Audit des laboratoires de Contrôle pharmaceutique.....	25
III. 1. Généralités sur l’audit	26
III.1.1. Définition de l’audit	26
III.1.2. Les audits qualité	27
III. 2. Les référentiels applicables	27
III. 2.1. Référentiels selon la norme ISO 9001 et les lignes directrices 19011.....	28
III. 3. Les différents types d’audit	29
III. 3.1. Audit interne	29
III. 3.2. Audit externe	30
III. 3.2.1. Audit de seconde partie	30
III. 3.2.2. Audit de tierce partie	30
III. 3. Les objectifs d’un audit	31

III. 3.1. Les objectifs d’audit interne	31
III. 3.2. Les objectifs d’audit externe	31
III. 4. Les qualités d’un bon auditeur.....	31
III. 4.1. Principes de l’audit.....	31
III. 4.2. Le profil type auditeur.....	32
III. 5. Déroulement de l’audit	34
III. 5.1. Préparation de l’audit.....	34
III. 5.1.1. Questionnaire d’audit qualité.....	34
III. 5.1.2. Plan d’audit.....	35
III. 5.2. Réalisation de l’audit.....	35
III. 5.2.1. Réunion d’ouverture	35
III. 5.2.2. Déroulement de l’audit	36
III. 5.2.2.1. Revue des généralités	37
III. 5.2.2.2. Visite des locaux	38
III. 5.2.2.3. Revue du système Qualité	38
III. 5.2.2.4. Revue des personnels	38
III. 5.2.2.5. Revue de documentation	38
III. 5.2.3. Conclusion de l’audit	39
III. 5.3. Restitution après l’audit.....	39
III. 5.3.1. Rapport d’audit	39
III. 5.3.2. Suivi du CAPA plan	40
III.6 .Etablissement des grilles d’audit.....	40
III.6.1. Laboratoire de contrôle physico-chimique pharmaceutique.....	40
III.6.2. Magasin de stockage d’une usine pharmaceutique.....	46
Conclusion.....	49
Bibliographie	50
Annexe.....	53

Liste des abréviations

ADC : Articles de conditionnement

ANPP : Agence Nationale des Produit Pharmaceutiques

ANRP : Autorité nationale de réglementation pharmaceutique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CAPA : Corrective Actions and Préventive Actions (Actions correctives et préventives)

CQ : Contrôle qualité.

DO : Donneur d'ordre.

FE/FO : First expired / First out

FI/FO : First in /First out

HPLC : High performance liquid chromatography

HVAC : Heating, ventilation and air-conditioning

ISO : Organisation international de normalisation

OMS : Organisation mondiale de la santé

OOS : Out of Specifications

PAP : Principe actif du produit.

PDCA : Plan, do, check, act

SMQ : Système de Management de la Qualité

SOP : Standards Operating Procedures

Table des illustrations

Liste des figures

Figure 1 :Roue de deming (Cycle PDCA).....	12
Figure 2 :Diagramme d'Ishikawa.....	15
Figure3 :Place du contrôle qualité dans les phases de fabrication d'un médicament.....	21
Figure 4 :Cartographie des processus de la norme ISO 17025.....	23
Figure 5 :L'« effet miroir »	26
Figure 6 : Les Qualités d'un auditeur.....	33
Figure 7 :Déroulement d'un audit	34
Figure8 :technique de questionnement selon la méthode de l'entonnoir	37

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différents types d'audit.....	31
Tableau 2 :Exemple d'un plan d'audit.....	35

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.

Le médicament est un produit de consommation particulière vu que son administration est liée à la santé humaine et animale ; pour cette raison les autorités compétentes de tous les pays prêtent une grande attention à la qualité de ces produits pour assurer la sécurité des patients.

La qualité des médicaments fait l'objet de nombreux contrôles physicochimiques, pharmaco-techniques, microbiologiques et toxicologiques qui s'effectuent au sein du laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique.

L'audit de ces laboratoires est un élément indispensable du système d'assurance qualité qui permet de mettre en évidence des points d'amélioration et mettre en place des mesures correctives pour que les objectifs de qualité soient atteints. Sa conduite est déterminante pour que l'audit devienne un outil d'amélioration continue et efficace, d'où son utilisation au sein de l'industrie pharmaceutique.

L'audit se fait par rapport à des référentiels, Cet examen est réalisé en coopération avec les responsables en vue de vérifier l'adéquation :

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

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

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

L'objectif de ce travail est d'établir un support sous forme d'une grille qui aide un auditeur dans l'inspection d'un laboratoire de contrôle d'une usine pharmaceutique, pour cela nous avons conçu notre travail en trois parties :

- La Première partie présente le rôle de la qualité dans l'industrie pharmaceutique,
- La deuxième partie est consacrée au contrôle qualité pharmaceutique,
- La troisième partie traite l'audit des laboratoires de contrôle des produits pharmaceutiques proprement dite.

PREMIERE PARTIE

La qualité dans l'industrie pharmaceutique

I. Introduction (1)

La qualité est une notion relativement ancienne qui a connu un regain d'intérêt à la faveur de l'émergence de l'activité de normalisation au niveau des entreprises, à partir des années 90. Cantonnée, au départ, au seul le secteur industriel, elle touche par extension aujourd'hui les services, notamment les services publics et les administrations. La satisfaction des clients ou encore citoyens/usagers est la finalité recherchée par l'ensemble des démarches qualité.

I.1. Le concept de la qualité(1)

I.1.1. Qu'est-ce que la qualité ?

La notion de qualité remonte loin dans l'histoire de l'humanité. Les égyptiens, les grecs ou les romains, par exemple, en avaient le souci et essayaient de la mettre en application dans leurs grands travaux.

Au plan étymologique, la qualité a pour origine la racine latine **qualitas** qui signifie : Manière d'être, nature d'une chose. Le mot latin **qualitas** lui-même dérive de **qualis**, qui exprime la mise en relation à un être ou une chose qu'il détermine : quel, de quelle sorte, de quelle nature,

Cependant, l'usage fréquent du terme qualité reste relativement récent ; plus précisément, après la seconde guerre mondiale (39-45). La qualité est utilisée pour qualifier un travail (un travail de qualité), une marchandise (rapport qualité/prix) ou un produit (produit de qualité), ...

I.1.2. Pourquoi parle-t-on de qualité ?

- Le client devient plus exigeant
- Il existe une diversité de l'offre
- Le niveau d'instruction est plus élevé
- La concurrence est féroce
- L'image de marque est plus importante
- Progrès technique et technologique
- Mondialisation et globalisation
- Respect de l'environnement.

I.1.3. Pourquoi les organisations s'engagent dans des démarches qualité ?

La réponse à cette question renvoie à l'importance accordée à la qualité par les organisations (entreprises, administrations,), autrement dit les raisons qui le sont poussés à s'engager dans des démarches qualité.

- L'argument commercial est avancé par 31% des entreprises. La démarche qualité permet d'accéder à la notoriété et de construire une image de marque.
- 20 % des entreprises voient dans une démarche qualité une réponse à la politique du groupe.
- Tandis que 18 % ont le souci du regard extérieur sur elles comme motivation pour une démarche qualité. De ce fait, 15 % des entreprises sont motivées par la diminution du nombre d'audits clients.

- L'objectif de l'exportation est présent pour 13 % des entreprises pour qui une démarche qualité est synonyme de produit de qualité qui peut se placer sur le marché international.

I.1.4. Les enjeux de la qualité

La qualité permet d'atteindre des objectifs tant au niveau interne qu'au niveau externe.

***Les enjeux externes**

- ✓ Satisfaire et fidéliser le client ou en conquérir de nouveaux
- ✓ Se démarquer des concurrents
- ✓ Répondre avant les concurrents aux besoins et attentes émergents des clients
- ✓ Représenter vers l'extérieur une image de sérieux ;
- ✓ Satisfaire l'actionnaire et le fidéliser.

***Les enjeux internes**

- ✓ Optimiser les ressources de l'entreprise
- ✓ Fournir la qualité attendue par le client dans les meilleures conditions possibles (prix, délais, ...)
- ✓ Innover, rationaliser, maîtriser et réduire les coûts pour améliorer la rentabilité
- ✓ Fédérer les équipes autour d'un projet commun, d'une culture et des méthodes de travail communes
- ✓ Créer une culture de satisfaction client ;
- ✓ Adapter le management dans l'entreprise pour que la vision qualité soit à tous les niveaux
- ✓ Diminuer les coûts de la non-qualité.

I.1.5. La non-qualité

Les démarches qualité peuvent aussi se justifier par la réduction des coûts de non-qualité.

Conséquences des défauts ou non qualité

Pour le client

- ✓ Des morts et des blessés plus ou moins graves.
- ✓ Une atteinte plus ou moins grave pour l'environnement
- ✓ Des conséquences financières pour l'utilisateur.

Pour le fournisseur

- ✓ Retards dans la livraison - Pénalités de retards
- ✓ Retours - Coût des réparations sous garantie,
- Coût de déplacement du personnel,
- Coût de transport des pièces de rechange.
- ✓ Clientèle - Perte de l'image de marque avec des conséquences non chiffrables ;
- Perte de marché.

Les démarches de la qualité

La qualité connaît trois (03) grandes démarches qui constituent des étapes repérables dans le temps et l'espace :

- Le contrôle qualité.
- L'assurance qualité.
- La gestion totale de la qualité

I.2. Le système assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique

I.2.1. Assurance qualité (2)

Dans un laboratoire de contrôle ; la qualité des mesures dépend de degré de confiance qu'on peut attribuer aux résultats. Tandis qu'assurer la fiabilité des résultats et cette confiance dans le temps est ce qu'on appelle assurance qualité.

La norme ISO 9000 (2005) définit l'assurance qualité comme « partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites ». Donc en résumé : pour un client l'assurance qualité est la confiance placée dans le laboratoire, alors que la qualité c'est la satisfaction par un produit ou un service.

Une assurance qualité appropriée peut permettre à un laboratoire de montrer qu'il dispose des équipements et du matériel adéquats lui permettant d'effectuer des analyses et que le travail est réalisé en toute maîtrise par du personnel compétent conformément à une méthode documentée et validée. Dans le but d'atteindre le plus haut niveau d'exactitude et de fiabilité, il est essentiel d'exécuter tous les processus et les procédures au laboratoire de la meilleure façon possible.

Pour atteindre cet objectif ; les laboratoires de contrôle qualité doivent fonctionner conformément aux principes des bonnes pratiques de laboratoire, la norme ISO 9001 ou la norme ISO17025.

La mise en place de l'assurance qualité est basée sur des pratiques qui consistent à :

- Écrire ce qu'on doit faire : Formaliser et écrire les procédures de travail
- Faire ce qu'on a écrit : Dérouler l'action conformément aux procédures
- Vérifier qu'on a fait, ce qui a été écrit : Démontrer que l'action s'est déroulée comme prévu (Audit)
- Conserver des traces écrites de ce qui a été fait : documents qui décrivent les méthodes de travail.

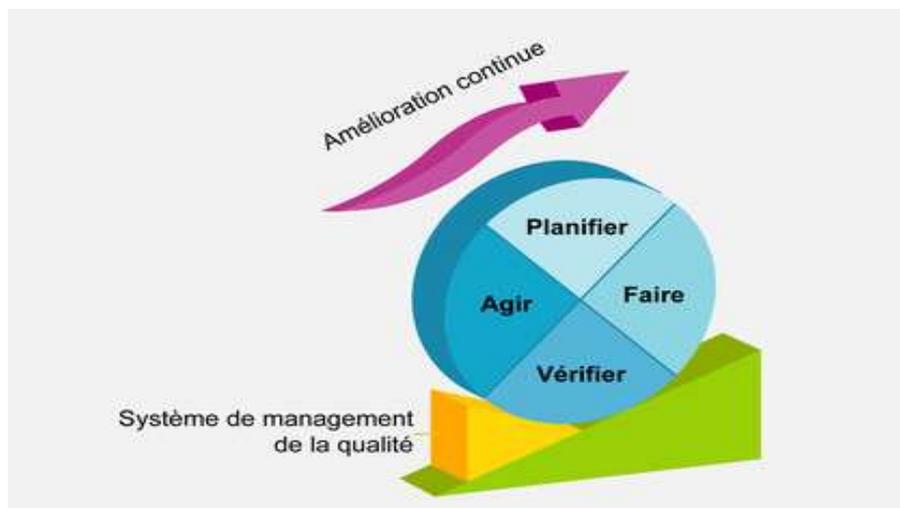


Figure 1.Roue de Deming (Cycle PDCA)

I.2.2. Objectifs de l'assurance qualité pharmaceutique

La mise en application des recommandations de l'ICH Q10 (qui décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'ISO, qui inclut les exigences réglementaires BPF) devrait permettre de concrétiser trois principaux objectifs :

- D'assurer la réalisation du produit : il s'agit d'établir et de maintenir un système qui permette la fourniture de produits ayant la qualité appropriée pour satisfaire les besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires (y compris conformité aux autorisations de mise sur le marché) et des autres clients internes ou externes.
- D'établir et maintenir un état de contrôle : l'objectif est de développer des systèmes efficaces de contrôle et de surveillance pour la performance des processus et la qualité des produits. La gestion des risques qualité peut être utile dans l'établissement des systèmes de contrôle et de surveillance.
- De faciliter l'amélioration continue : il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations de la qualité du produit et des processus, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et les perfectionnements du système qualité pharmaceutique (3).

La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et prioriser les zones d'amélioration. Ces trois objectifs ne peuvent être atteints que grâce à la gestion des connaissances et la gestion des risques qualité.

Gestion de la connaissance : Les informations liées aux produits et aux processus doivent être analysées, stockées et diffusées. Les sources de connaissance incluent la connaissance antérieure, les études de développement pharmaceutique, les activités de transfert de technologie, les études de validation des processus au cours du cycle de vie du produit, l'expérience de fabrication, l'innovation, l'amélioration continue et les activités de gestion des changements.

Gestion des risques qualité : La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Elle peut fournir une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et pour contrôler des risques potentiels de qualité tout au long du cycle de vie du produit (3).

I.2.3. Les éléments du système qualité pharmaceutique (3)

Le système qualité pharmaceutique est composé de quatre (4) éléments :

1- Performance des processus et système de suivi de la qualité du produit :

Les compagnies pharmaceutiques doivent planifier et exécuter un système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits pour assurer un état de contrôle maintenu.

2- Système des actions correctives et des actions préventives (CAPA) :

L'entreprise pharmaceutique doit avoir un système pour la mise en œuvre des actions correctives et actions préventives résultant des investigations sur les réclamations, les rejets de produits, les non-conformités, les rappels, les déviations, les audits, les inspections réglementaires et les résultats des tendances de la performance des processus et contrôle de la qualité du produit. Une approche structurée de la procédure d'investigation doit être utilisée avec l'objectif de déterminer la cause racine. Le niveau d'effort et la formalité de l'enquête doit être en rapport avec le niveau de risque.

*Les CAPA peuvent être utiles lorsqu'elles sont incorporées dans le processus de conception et de développement.

*Les CAPA peuvent être utilisé comme un système efficace de rétroaction et l'amélioration continue.

*Les CAPA doivent être utilisées en fabrication, et l'efficacité de ces CAPA doit être évaluée.

*Les CAPA devraient se poursuivre après que le produit soit abandonné. L'impact du reste du produit sur le marché doit être considéré.

3- Modification du système de gestion des changements :

Mise en place d'un système de gestion des changements pour évaluer, approuver et mettre en place les changements issus de l'innovation, de l'amélioration continue, des activités de surveillance du processus et du produit et du système des CAPA.

Le système de changement assure que l'amélioration continue est entreprise de façon opportune et effective et que les changements n'ont pas de conséquences inattendues.

Le système de gestion des changements doit inclure les éléments suivants de façon appropriée tout au long du cycle de vie du produit :

- L'utilisation de la gestion des risques qualité pour l'évaluation des changements.

- Les changements proposés sont évalués au regard des autorisations de mise sur le marché.
- Les changements proposés doivent être évalués par des experts ayant l'expertise et la connaissance appropriée dans le secteur considéré.
- Une évaluation des changements mis en œuvre doit être effectuée pour confirmer que les objectifs de changement ont été atteints et qu'il n'y avait pas d'impact néfaste sur la qualité des produits.

4- La revue de direction de la performance des processus et la qualité des produits :

La revue de direction devrait fournir l'assurance que la performance des processus et la qualité des produits sont gérées au cours du cycle de vie du produit.

Le système de revue de direction devrait inclure :

- * Les résultats des inspections réglementaires et des audits.
- * Les revues qualité périodique qui peuvent inclure :
 - La mesure de la satisfaction des clients tels que les réclamations clients et les rappels.
 - Les conclusions du contrôle de la performance des processus et de la qualité des produits.
 - L'efficacité des changements des processus et des produits en incluant ceux liés aux CAPA.
 - Toutes les actions de suivi des revues de direction précédentes.

1.2.4. Amélioration continue du système qualité pharmaceutique

Tout système qualité doit être mis à jour et amélioré ; afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins en qualité du client.

Les activités qui doivent être conduites pour contrôler et améliorer continuellement le système de qualité pharmaceutique sont :

-Revue de direction du système qualité pharmaceutique

La direction doit avoir un processus formel pour passer en revue le système de qualité pharmaceutique sur une base périodique.

-Surveillance des facteurs internes et externes impactant le système de qualité pharmaceutique :

Les facteurs surveillés par la direction incluent :

- Les nouveaux règlements, guides et problèmes qualité qui peuvent impacter le système de qualité pharmaceutique.
- Les innovations qui peuvent améliorer le système de qualité pharmaceutique.
- Les changements des stratégies commerciales et des objectifs.
- Les changements de propriétaires du produit.

-Résultats de la revue de direction et surveillance :

Les résultats de la revue de direction du système de qualité pharmaceutique incluent :

- L'amélioration du système de qualité pharmaceutique et des processus s'y rapportant.
- L'attribution ou la redistribution des ressources et/ou de la formation de personnel
- La révision de la politique de qualité et des objectifs de qualité
- La documentation et communication efficace des résultats de la revue y compris la remontée des problèmes appropriés à la direction générale.

Le diagramme d'Ishikawa ou diagramme des 5M (4)

Le Diagramme de causes et effets ou diagramme d'Ishikawa (synonyme : diagramme en arêtes de poisson). Diagramme permettant d'examiner les causes profondes des problèmes. En posant continuellement la question « Pourquoi ? », on finit par découvrir la véritable cause du problème. Généralement utilisé pour mettre en évidence les causes d'un problème et les regrouper dans des catégories distinctes (par. ex. méthode, main-d'œuvre, matériel, machines, matières). La méthode des 5 pourquoi et l'arbre des causes.

L'analyse cause liée à ces méthodes permet de déterminer de façon rigoureuse les causes à l'origine d'un problème et par conséquent de déterminer une solution adaptée et efficace.

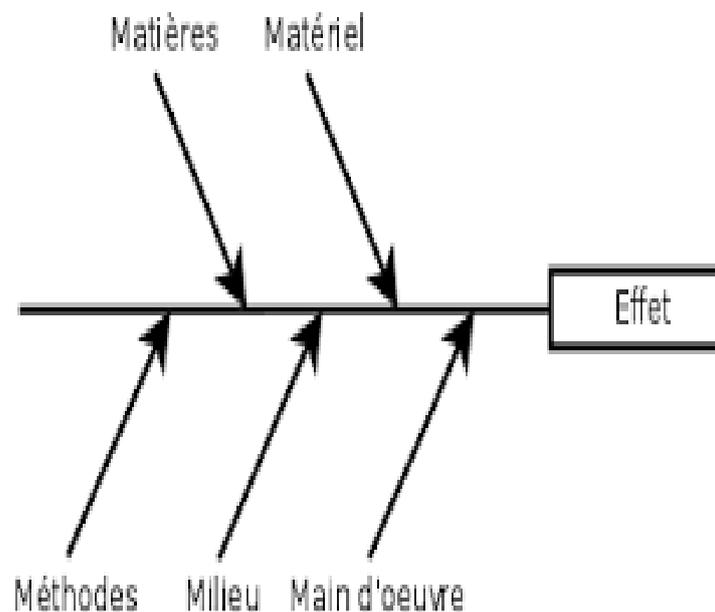


Figure 2. Diagramme d'Ishikawa

I.3. Les standards ISO : L'Organisation Internationale de Normalisation (ISO, International Standard Organisation):

L'ISO est la plus grande organisation de normalisation au monde. C'est un réseau d'instituts nationaux de normalisation de 163 pays, selon le principe d'un membre par pays, dont le secrétariat central, situé à Genève en Suisse, assure la coordination d'ensemble.

C'est aussi une organisation non gouvernementale qui jette un pont entre le secteur public et le secteur privé. Bon nombre de ses instituts membres font en effet partie de la structure gouvernementale de leur pays ou sont mandatés par leur gouvernement, et d'autres organismes membres sont issus exclusivement du secteur privé et ont été établis par des partenariats d'associations industrielles au niveau national.

L'ISO jouit d'un statut consultatif auprès des nations unies, elle est en relation avec 400 autres organisations internationales qui sollicitent la collaboration de ses comités techniques pour les questions de normalisation figurant à leurs programmes.

L'objectif de cette organisation est de favoriser le développement de la normalisation dans le monde, à cette fin, elle organise la coordination et l'unification des normes nationales et publie des normes internationales ; elle encourage et facilite le développement de normes nouvelles contenant des prescriptions communes, susceptibles d'être utilisées dans le domaine international ; elle organise l'échange des informations relatives aux travaux de ses comités membres et de ses comités techniques; elle coopère avec les organisations internationales et peut notamment effectuer tous travaux de normalisation susceptible de faciliter leur tâche.

Les normes permettent de garantir certaines caractéristiques des produits et services, notamment la qualité, le respect de l'environnement, la sécurité, la fiabilité, l'efficacité répondant ainsi aux exigences du monde économique et aux besoins de la société.

- **Les normes de la famille ISO 9000 :**

La famille des normes ISO 9000 comporte trois normes relatives aux systèmes de management de la qualité :

-La norme ISO 9001 version 2008 « système qualité : exigences » : spécifie les exigences fondamentales se rapportant à un système de management de la qualité auxquelles un organisme doit satisfaire pour démontrer son aptitude à fournir régulièrement des produits (terme englobant les services) qui améliorent la satisfaction des clients tout en étant conformes aux exigences légales et réglementaires applicables. Elle est le référentiel pour une certification, qui aboutit à un document certifiant que le système de management de la qualité d'un organisme est conforme à la norme.

-La norme ISO 9004 version 2009 : « gestion des performances durables d'un organisme-approche de management par la qualité ».

-La norme ISO 9000 version 2005 : « système de management de la qualité : principes essentiels et vocabulaires »

DEUXIEME PARTIE

Contrôle qualité pharmaceutique

II.1. Contrôle qualité

Le contrôle de qualité a constamment pris de l'importance ces dernières années, surtout dans le domaine du médicament. Jusqu'au début des années 60, la qualité des médicaments était orientée conformément aux pharmacopées nationales. L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes. (6).

Le contrôle qualité est une obligation juridique imposée à tout fabricant de médicament. Il consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies (7).

Selon les BPF « Le contrôle de la qualité (CQ) est la partie des BPF qui s'intéresse à l'échantillonnage, à la rédaction des spécifications et des analyses, ainsi qu'à l'organisation et à la rédaction des documents qui visent à s'assurer que les analyses pertinentes ont été réalisées et que les matières ne sont pas utilisées ou que les produits ne sont pas libérés avant que leur qualité n'ait été évaluée et trouvée conforme aux exigences. Le CQ ne se limite pas aux analyses de laboratoire car il peut participer à de nombreuses décisions relatives à la qualité des produits (8).

Le CQ doit être indépendant des autres départements et être placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriée. Des moyens adéquats doivent être fournis au CQ pour garantir que les dispositions relatives à la fonction du CQ sont réalisées de façon efficace et fiable (8).

II.2. Missions du Laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique et référentiels réglementaires

II.2.1. Laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique (9).

Les pouvoirs publics, normalement par le biais de l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique (ANRP), peuvent créer ou assurer l'entretien d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique afin d'effectuer les tests et essais nécessaires pour vérifier que les PAP, les excipients et les produits pharmaceutiques satisfont bien aux spécifications prescrites. Les grands pays pourront avoir besoin de plusieurs de ces établissements appliquant la législation nationale, et les dispositions voulues doivent donc être en place pour contrôler qu'ils respectent bien un système de gestion de la qualité. Pendant tout le processus de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché et de la surveillance post commercialisation, le ou les laboratoires travaillent en étroite collaboration avec l'ANRP.

En collaboration avec les services d'inspection de l'ANRP, un laboratoire national de contrôle qualité pharmaceutique apporte à celle-ci un appui efficace. Les résultats analytiques obtenus doivent décrire précisément les propriétés des échantillons de médicaments analysés, permettre de tirer les conclusions correctes sur leur qualité et apporter une base suffisante pour toute réglementation administrative ou action juridique ultérieure.

Pour garantir la sécurité des patients, le rôle du laboratoire national de contrôle qualité pharmaceutique doit être défini dans le cadre général de la législation pharmaceutique du

pays, de façon que les résultats qu'il donne puissent, le cas échéant, servir à faire appliquer la loi et à mener une action juridique.

II.2.2. Missions du Laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique

Les principales missions des laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique sont en général de deux types :

- Technique

Le contrôle des matières premières, des articles de conditionnement, les produits en cours de fabrication et produits finis ..., en appliquant des méthodes « officielles », dont celles prévues par une pharmacopée, des méthodes analytiques validées fournies par le fabricant et homologuées par l'autorité compétente pour l'autorisation de mise sur le marché ou des méthodes analytiques validées mises au point par le laboratoire **(9)**.

- Réglementaire

Des tests d'investigation pour des substances ou produits suspects, illégaux ou contrefaits, soumis à l'analyse par des inspecteurs médicaux, les douanes ou la police **(9)**.

II.2.2.1. Contrôle des matières premières (10).

-Contrôle des principes actifs :

• Principe actif d'origine végétale :

Ils proviennent des différentes plantes médicinales et sont naturellement présents dans les différentes parties de ces plantes : feuilles, tiges, racine, fleurs... Soit on les utilise à l'état brut ou sous forme d'extraits. L'évaluation de la qualité passe par plusieurs essais :

- Essais d'identification ;
- Essais de pureté (comprenant les limites des impuretés)
- Caractéristique Physiques et chimiques
- Contrôle Biologiques/immunologiques
- Degré de pollution : contamination potentielle par des microorganismes, des pesticides, des métaux toxiques, de la radioactivité, des agents de fumigation

• les principes actifs chimiques :

Ce sont des principes actifs de synthèse avec une structure chimique bien définie qui nécessite des contrôles :

- D'identification, (structure chimique, Isoméries potentielles)
- Caractérisation physico-chimique (solubilité, polymorphisme, pKa et pH).

- **Les principes actifs biologiques-biotechnologiques :**

Issu du système de production auxquels participent des organismes vivants. L'évaluation de la qualité passe par différentes étapes : analyse de la matière première de départ du principe actif, du principe actif lui-même :

- Dosage du principe actif ;
- Contrôles physico-chimiques ;
- Activité biologique ;
- Dosage de l'activité des composants.

II.2.2.2. Contrôle des articles de conditionnement : (11)

Les contenants doivent apporter une protection suffisante contre toute détérioration ou contamination de l'intermédiaire ou de la substance active qui pourrait survenir lors du transport et du stockage dans les conditions recommandées, cependant des contrôles doivent être effectués :

- Contrôle d'impuretés
- Contrôle de la matière des matériaux
- Contrôle de conformité et l'étanchéité.

Les contenants doivent être propres et, lorsque la nature de l'intermédiaire ou de la substance active le nécessite, décontaminés pour garantir qu'ils conviennent à leur utilisation prévue. Ces contenants ne doivent pas réagir avec les intermédiaires et les substances actives, les absorber ou les imprégner, de telle manière que la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active en soit altérée au-delà des limites spécifiées.

Lorsque des contenants sont réutilisés, ils doivent être nettoyés selon des procédures documentées, et toutes les étiquettes précédentes doivent être enlevées ou rendues illisibles.

II.2.2.3. Contrôle en cours de fabrication (In Process Control) (12).

Les Bonnes Pratiques de fabrication décrivent les contrôles en cours de fabrication comme des:

« Contrôles effectués au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications ».

Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :

- L'apparence générale du conditionnement
- La présence de tous les éléments de conditionnement
- L'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects

- Le fonctionnement correct des contrôles de ligne
- L'exactitude des surimpressions

II.2.2.4. Contrôle de Qualité des Produits finis (12).

_ Formes liquides, semi solides :

Contrôles in process : vérification des valeurs physiques des instruments installés sur les appareils (vitesse, durée, pression, température).

Contrôles visuels : vérification de la dissolution, homogénéité et coloration.

Contrôles physico-chimiques : vérification du Ph, viscosité, température, densité, indice de réfraction.

_ Formes solides :

Vérification de :

- L'écoulement
- Volume apparent avant et après tassement
- Résistance aux forces d'écrasement
- Uniformité de masse
- Friabilité pour les comprimés non enrobés
- Dissolution
- Uniformité de teneur : vérification de la teneur en PA
- Désagrégation pour les comprimés et capsules.

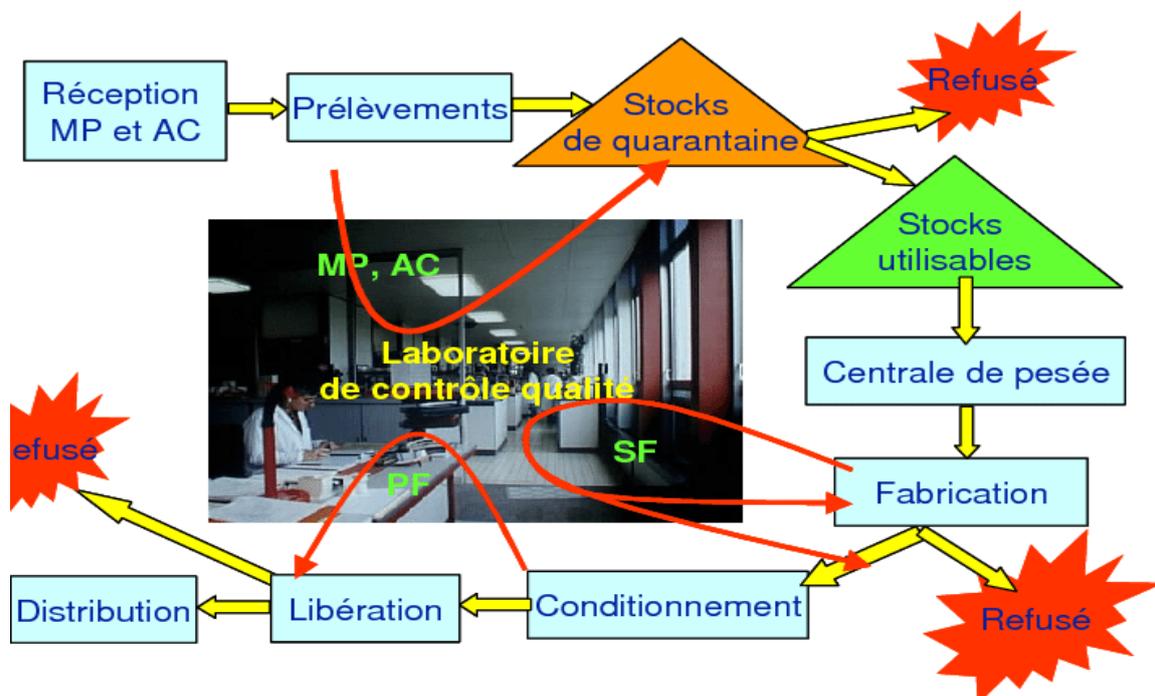


Figure 3. Place du contrôle qualité dans les phases de fabrication d'un médicament

II.2.3. Référentiels réglementaires des laboratoires de contrôle pharmaceutique

Ces principaux référentiels sont :

Les bonnes pratiques de fabrication, les pharmacopées (Européenne, Américaine et japonaise) et les bonnes pratiques de laboratoire.

II.2.3.1 Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication comme « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou selon le dossier interne du produit. Les BPF ont pour but premier de diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique et s'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits(9).

II.2.3.2. Les Pharmacopées

Des référentiels réglementaires essentiels dans l'évaluation des données relatives à la qualité des médicaments ; elles définissent les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi que les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies (13).

II.2.3.3. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires (dénommés "installations d'essai") qui réalisent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques.

La finalité des BPL est d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires. Ainsi reconnues au niveau international, elles permettent de limiter la reproduction d'études équivalentes et de réduire l'utilisation des animaux de laboratoire. (14).

II.2.3.4. Norme ISO 17025

II.2.3.4.1. Définition

Norme internationale établissant les exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais, d'un point de vue organisationnel mais également technique. Utilisée comme référentiel par les organismes d'accréditation, la norme ISO 17025 est applicable à toutes les organisations qui procèdent à des essais, des étalonnages ou des échantillonnages, à l'exception des laboratoires de biologie médicale.(15)

Cette norme établit des exigences techniques non traitées par la norme ISO 9001 pour les laboratoires effectuant des essais et/ou étalonnages. En plus des exigences techniques la

norme ISO 17025 couvre les exigences relatives au management qualité et de ce fait être accrédité selon cette norme vaut un système qualité conforme à la norme ISO 9001. (16)

Une nouvelle version de la norme a été publiée par l'ISO et la Commission électrotechnique internationale (IEC) en 2017, afin de mettre à jour son contenu et de mieux répondre aux besoins des laboratoires qui l'utilisent. (17)

II.2.3.4.2. Avantage de la norme ISO /IEC 17025 (17)

ISO/IEC 17025 permet aux laboratoires de :

- Démontrer leur compétence et leur capacité à produire des résultats valides
- Renforcer la confiance qui leur est accordée au niveau national et partout dans le monde
- Faciliter la coopération entre les laboratoires et d'autres organismes en assurant une meilleure acceptation des résultats dans différents pays, ainsi Les certificats et rapports d'essai peuvent être reconnus d'un pays à l'autre sans qu'il ne soit nécessaire de procéder à de nouveaux essais,
- Faciliter le commerce international.

Le contrôle de l'application de ces normes par le laboratoire de contrôle qualité des produits pharmaceutiques relève de l'activité des autorités sanitaires compétentes du pays ; en Algérie il relève de l'activité de ANPP (Agence Nationale des Produit Pharmaceutiques) et il en résulte la validation du laboratoire. (16)

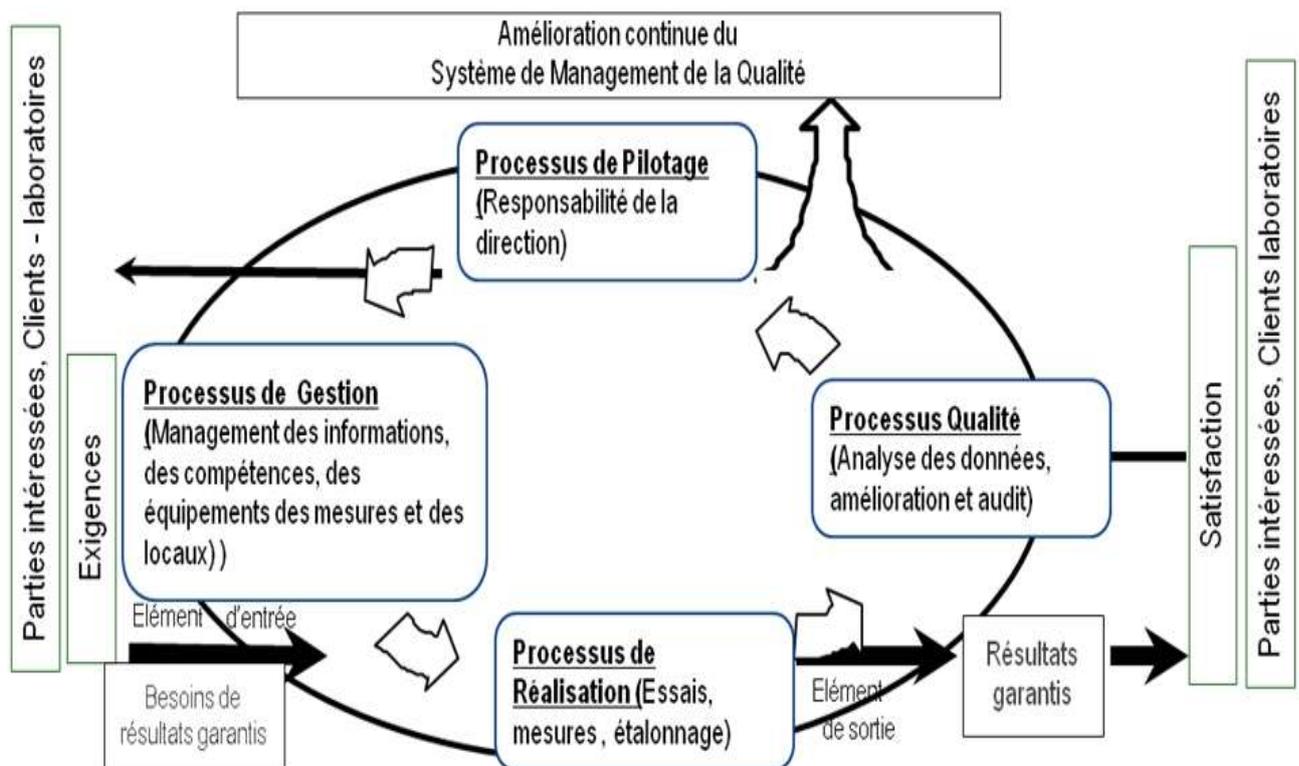


Figure 4 : Cartographie des processus de la norme ISO 17025

II.3. Organisation des laboratoires de contrôle pharmaceutique (18):

Un laboratoire de contrôle pharmaceutique comprend les services suivants :

-Service physico – chimie :

Ce service concerne le contrôle de la matière première (caractères organoleptiques, granulométrie, identification et dosage, recherche et dosage des impuretés et substances apparentées) ainsi que celui du produit fini (caractères organoleptiques, identification et dosage, recherche et dosage des impuretés et substances apparentées et essais de pharmaco-technie).

-Service de microbiologie – immunologie :

Dans cette unité s'effectue l'évaluation de la qualité des médicaments sur le plan microbiologique ; à savoir l'essai de stérilité et l'essai de propreté.

Ce service doit être isolé des autres, d'espace un peu large, contenant un système de traitement d'air et une hotte à flux laminaire.

-Service de pharmaco – toxicologie :

Dans ce service s'effectue les tests de :

- Toxicité anormale
- Tolérance locale (oculaire, cutanée)
- Essais des pyrogènes (test au LAL)
- Titrages biologiques exemple : Héparine, FSH

TROISIEME PARTIE

Audit des laboratoires de Contrôle pharmaceutique

III. 1. Généralités sur l'audit :

Nous avons vu au 1er chapitre que la qualité est essentielle dans l'industrie pharmaceutique et qu'il est nécessaire de pratiquer la démarche d'amélioration continue afin de produire un produit de qualité, de maintenir un état de maîtrise de la qualité et d'augmenter les performances de l'entreprise. Un des moyens de mettre en œuvre l'amélioration continue est la pratique de l'audit.

III.1.1. Définition de l'audit

Le terme Audit vient du mot latin « audire » qui signifie écouter. Historiquement le mot audit était employé par les Romains pour désigner un contrôle. (14)

- Le petit Larousse définit l'audit comme « la procédure consistant à s'assurer du caractère complet, sincère et régulier des comptes d'une entreprise, à s'en porter garant auprès de divers partenaires intéressés de la firme et, plus généralement, à porter un jugement sur la qualité et la rigueur de la gestion ». Cette définition est issue initialement du domaine de la finance, les comptes de l'entreprise peuvent être remplacés par processus pour l'industrie pharmaceutique. En effet, comme évoqué dans les principes du management de la qualité, les entreprises fonctionnent selon une approche processus. (15)
- Selon le *Petit Robert*, le vocable "audit" tient son étymologie du latin *auditus* "entendu" (dont le sens est saisi). Il s'agit donc bien de réponses à des questions formulées à une personne capable d'entendre et, surtout, capable de comprendre les réponses, puis de les transmettre à d'autres acteurs : c'est le rapport d'audit. (18)

Il y a au moins deux acteurs lors d'un audit. D'un côté, celui qui formule des questions de façon impartiale, et attend des réponses : l'auditeur ; de l'autre, celui qui répond, et donc accepte le jeu questions-réponses : l'audité. (18)

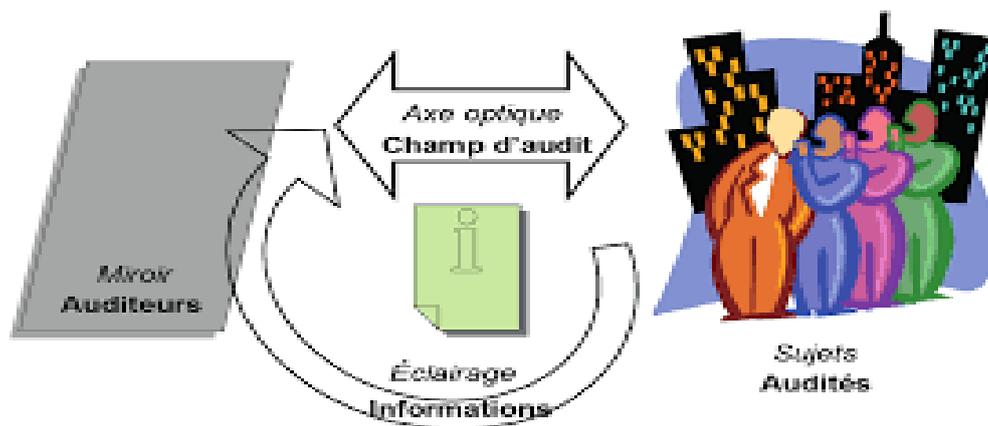


Figure 5. L' « effet miroir »

L'« effet miroir » nécessite quatre conditions :

La volonté de se regarder (les audités) ;

De la lumière (les informations) ;

Un miroir (les auditeurs) ; de mettre face à face le miroir et la personne concernée (le champ d'audit). (18)

- La norme ISO 19011 : 2018 traitant les activités de l'audit « Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management » indique que l'audit est
 - **Un examen méthodique** : c'est-à-dire qu'il existe une procédure d'audit
 - **Et indépendant** : cela implique l'absence de conflit d'intérêt
 - **Et documenté** : cela implique un compte rendu d'audit
 - **En vue d'obtenir des preuves objectives** : cela implique l'existence ou la véracité de quelques choses. Elles sont obtenues par observation, mesure ou par autre moyen.
 - **Et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audits sont satisfaits**. Les critères d'audits constituent l'ensemble des référentiels vis-à-vis duquel les preuves d'audit sont comparées. (16)

III.1.2. Les audits qualité (17)

Il existe plusieurs types d'audits qualité en fonction de l'objectif de l'audit.

L'audit système : il permet d'auditer le fonctionnement de chaque processus et la fonction globale du système qualité. Il permet de vérifier la bonne application des dispositions d'assurance qualité. Ce type d'audit amène souvent à combiner audit de processus et de produit.

L'audit processus : permet d'auditer l'intégralité d'un processus c'est-à-dire, chaque étape du processus qui a un impact qualité sur la production et d'évaluer son efficacité.

L'audit produit : permet d'auditer les caractéristiques d'un produit ou d'un service par rapport à des exigences définies. Cet examen est réalisé pour un produit choisi, prélevé au hasard sur produit fini ou en cours de réalisation. La vérification de l'accessibilité des documents et de l'exhaustivité des renseignements portés est souvent associée à ce type d'audit.

Ces types d'audit peuvent être réalisés lors d'audits internes, d'audits externes et d'audits de certification.

III. 2. Les référentiels applicables

Un référentiel est l'ensemble des dispositions préétablies par rapport auxquelles l'audité agit pour maîtriser la qualité. C'est à l'auditeur de déterminer par rapport à quel référentiel il va bâtir son audit et de le préciser à l'audité (20).

Les référentiels de l'audit qualité peuvent être :(20)

- Des lois et des exigences internes :

o Règlementaires : BPF (médicaments), (principe actif – ICH Q7), Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG), Code de la Santé Publique, current Good Manufacturing

Practices (cGMP) (médicaments destinés à l'exportation aux Etats-Unis), ISO 22716 (BPF cosmétiques), ISO 13485 (Système de Management de la Qualité (SMQ) des dispositifs médicaux)

- o Revendiqués/certifiés : ISO 9000:2015 (SMQ), ISO 15378 (SMQ appliqué aux matériaux d'emballage primaire pour médicaments), ISO 17025 (exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais).

- Issus de la qualité spécifiée et validée :

- o Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

- o Dossier technique (cosmétique)

- o Contrat et cahiers des charges

- o Pharmacopées

- o Manuel qualité

- Issus des modalités de réalisation :

- o Procédures / modes opératoires

- Issus de la qualité fabriquée :

- o Enregistrements (preuves) : dossiers de lot, cahiers de route, formulaires

III. 2.1. Référentiels selon la norme ISO 9001 et les lignes directrices ISO 19011

La réalisation d'audit a une place importante dans le système de management de la qualité et est un des points essentiels de la norme ISO 9001 :2015 « Systèmes de management de la qualité – Exigences ». En effet, les résultats d'audit peuvent fournir des éléments d'entrée pour l'aspect analytique de la planification des activités, et peuvent contribuer à l'identification des besoins et activités d'amélioration.

Dans la norme ISO, les audits sont un moyen de surveillance, de mesure, d'analyse et d'évaluation de performance. En effet, dans les principes de la norme ISO 9001 :2015, il est nécessaire de mesurer, analyser afin d'évaluer la performance en matière de qualité, ainsi que l'efficacité du système de management de la qualité. (19)

Le chapitre concernant les audits internes spécifie que des audits doivent être réalisés à intervalles planifiés c'est-à-dire selon un programme pré établi afin de déterminer la conformité du système du management de la qualité et aux exigences règlementaires. Les programmes d'audit doivent tenir compte des objectives qualités, mais aussi de l'importance des processus concernés, des retours d'informations des clients, des changements ayant un impact sur l'organisme et des résultats des audits précédents. (19)

La ligne directrice ISO 19011 « Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management » est issue de la norme ISO 9001 sur les systèmes de management de la qualité. Comme toute ligne directrice, elle ne spécifie pas d'exigences, mais les orientations et recommandations sur le management d'un programme d'audit, la planification et la réalisation d'un audit de

système de management ainsi que sur la compétence et l'évaluation d'un auditeur et d'une équipe d'audit.

La norme insiste sur 3 aspects principaux :

- Le management d'un programme d'audit.
- Les activités rattachées à l'audit.
- Les compétences et évaluation des auditeurs.

Plusieurs versions des lignes directrices se sont succédées telles que :

- ISO 19011 : 2002.
- ISO 19011 : 2011.
- ISO 19011 : 2018.

En effet, un certain nombre de nouvelles normes portant sur les systèmes de management ont été publiées et révisées notamment la norme ISO 9001 : 2015. C'est dans ce contexte que la ligne directrice 19011 a été révisée en 2 versions dont la dernière en 2018.

En résumé, la norme ISO 19011 : 2018 est constituée de 7 chapitres (16)

- Domaine d'application
- Références normatives
- Termes et définition
- Principes de l'audit
- Management d'un programme de l'audit
- Activités d'audit
- Compétences et évaluation des auditeurs

III. 3. Les différents types d'audit

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

III. 3.1. Audit interne

L'audit interne est « une activité indépendante et objective qui donne à une organisation une assurance sur le degré de maîtrise de ses opérations, lui apporte ses conseils pour les améliorer et contribuer à créer de la valeur ajoutée ». (14)

La norme ISO 9000 :2015 indique que « les audits internes, parfois appelés **audits de première partie**, sont réalisés par, ou pour le compte de l'organisme lui-même pour la

revue de direction et d'autres besoins internes. Ils peuvent servir de base à la déclaration de conformité de l'organisme » (19)

Enfin, les audits internes permettent d'identifier des pistes d'amélioration du système sous forme de recommandation pour renforcer l'efficacité de l'entreprise. L'audit interne est l'outil le plus répandu pour vérifier, évaluer et améliorer l'efficacité d'un système de management de la qualité. (17)

III. 3.2. Audit externe

La norme ISO 9000 : 2015 définit les audits externes comme « les audits de **seconde et de tierce partie**. Les audits de seconde partie sont réalisés par des parties ayant un intérêt à l'égard de l'organisme, comme les clients ou d'autres personnes agissant en leur nom. Les audits de tierce partie sont réalisés par des organismes d'audit externes et indépendants tels que ceux qui octroient l'enregistrement ou la certification de conformité ou des organismes publics. »(19)

III. 3.2.1. Audit de seconde partie

Les audits de seconde partie sont réalisés pour différentes raisons : selon un calendrier pré établi à l'avance ou un évènement en particulier (appelé audit pour cause). (16)

Il peut être distingué l'audit fournisseur et l'audit prestataire :

L'audit fournisseur va concerner les fournisseurs de principes actifs, d'excipients, d'articles de conditionnement primaires (ADC I) et secondaires (ADC II), de consommables ou d'autres équipements. (20)

L'audit prestataire va plutôt être orienté vers les ST de fabrication, de contrôle, de service (nettoyage, audit, maintenance), d'essais cliniques, d'études, de projets et d'ingénierie fabricant d'équipement ou d'informatique (équipement, logiciels, services). (20)

III. 3.2.2. Audit de tierce partie

Les audits de tierce partie sont réalisés par des organismes d'audits indépendants, tels que ceux qui octroient l'enregistrement ou la certification de conformité ou des organismes publics. C'est donc un tiers qui réalise l'audit pour le compte d'un client. (16)

La certification donne l'assurance qu'un produit, un processus ou un service est conforme aux exigences spécifiées alors que l'accréditation permet de reconnaître formellement la compétence d'un organisme pour une activité. (20)

Tableau 1. Différents types d'audit.

Audit interne	Audit externe	
	Audit des fournisseurs	Audit de tierce partie
Parfois appelé audit de 1 ^{er} partie	Parfois appelé audit de 2 ^e partie	A des fins légales, réglementaires et similaires Pour certification

III. 3. Les objectifs d'un audit

Les audits sont notamment conçus pour atteindre l'un ou plusieurs des objectifs suivants :

- Evaluer à un moment donné, l'écart entre des situations réelles et des normes applicables à ces mêmes situations,
- Permettre le développement et le suivi d'actions correctives,
- Donner à l'organisme audité l'occasion d'améliorer son système qualité
- Satisfaire aux exigences réglementaires,
- Permettre de s'assurer de la conformité aux BPF

III. 3.1. Les objectifs d'audit interne (21)

L'audit interne est à l'initiative du responsable qualité ou du responsable de secteur pour améliorer le fonctionnement et accroître la confiance interne. L'objectif de l'audit interne est d'aider les membres de la direction dans l'exercice de leurs responsabilités en leur fournissant des analyses, appréciations, recommandations et commentaires pertinents sur l'activité examinée.

III. 3.2. Les objectifs d'audit externe (20)

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

III. 4. Les qualités d'un bon auditeur

III. 4.1. Principes de l'audit (22)

Selon la norme ISO 19011 : 2018, la conduite des audits est fondée sur les six principes suivants :

- **Déontologie** : le fondement du professionnalisme

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

- Présentation impartiale :

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

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

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

- Confidentialité : sûreté des informations

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

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

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

- Approche fondée sur la preuve :

La méthode rationnelle pour parvenir à des conclusions d'audit fiables et reproductibles dans un processus d'audit systématique

Les preuves d'audit sont vérifiables. Elles s'appuient généralement sur des informations disponibles

III. 4.2. Le profil type auditeur (20)

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

- Intégrité, c'est-à-dire l'honnêteté dans la recherche et l'évaluation des preuves factuelles
- Démarche d'écoute active
- Objectivité dans la réception de l'information
- Observation, c'est-à-dire l'attention apportée à l'environnement physique et aux activités associées
- Capacité d'analyse, perspicacité, c'est-à-dire appréhension instinctive et compréhension des situations
- Capacité de synthèse et de décision : application à conduire l'audit sans se laisser distraire de son but (préparation, questions planning) et conclusions fondées sur un raisonnement logique
- Respect de la déontologie, même si les actions entreprises peuvent ne pas toujours être appréciées et parfois donner lieu à un désaccord ou une confrontation

- Diplomatie, en faisant notamment preuve de tact avec les personnes concernées dans la réalisation de l'audit
- Respect des audités, en étant ouvert d'esprit, c'est-à-dire soucieux de prendre en considération des idées ou des points de vue différents
- Empathie, en portant attention sur les effets provoqués par les observations émises et les interactions des personnes en cours d'audit.
- Tenace, c'est-à-dire persévérant, concentré sur l'atteinte des objectifs.

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

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

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



Figure 6 .Les Qualités d'un auditeur

III. 5. Déroulement de l'audit

Les étapes du déroulement d'un audit sont représentées dans la figure 7.

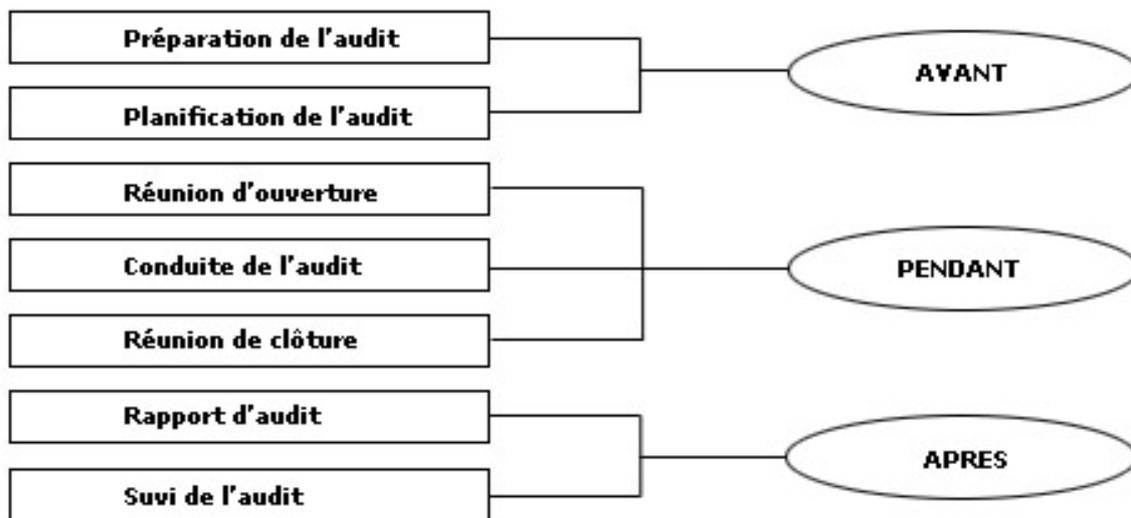


Figure 7 : Déroulement d'un audit

III. 5.1. Préparation de l'audit :

La préparation de l'audit est une des étapes primordiales pour la bonne réalisation d'un audit. En effet, si la préparation n'est pas optimale l'audit ne sera pas pertinent. Cette étape se découpe en 2 temps : une étape de préparation du questionnaire d'audit qualité et une étape de l'organisation de l'audit.

III. 5.1.1. Questionnaire d'audit qualité

Tout d'abord il est nécessaire de définir le champ d'audit et réaliser un inventaire des exigences qui constitueront le référentiel d'audit. Cela va permettre de lister l'ensemble des points à examiner afin de définir le domaine de l'audit.

L'auditeur s'appuie sur plusieurs référentiels : des référentiels externes et des référentiels internes.

Les référentiels externes sont les BPF, les normes ISO. Concernant les référentiels internes, il s'agit par exemple de documents tels que le manuel assurance qualité, les procédures et les modes opératoires. Les rapports des audits précédents, les indicateurs qualité et les relevés de non-conformités et réclamations servent également de point de départ pour préparer l'audit. (23)

Une fois les référentiels listés, une grille de questionnaire peut être établie. Le questionnaire servira de fil conducteur pour l'auditeur et comporte toutes les bonnes questions à se poser. Il permet de réaliser sur chacun des points critiques une observation. (17)

La grille d'audit peut être établie selon un des outils de l'analyse de risque : les 5M (milieu, matière, main d'œuvre, matériel, méthode) afin de ne pas oublier un point essentiel et cela

permet d'identifier tous les points critiques. Pour cela, un diagramme d'Ishikawa peut être établi afin de servir de base pour établir la grille d'audit.

III. 5.1.2. Plan d'audit

Le plan d'audit ne doit pas être confondu avec le programme d'audit dont ce dernier définit les processus à auditer. Le plan d'audit précise les activités auditées et les horaires de l'audit comprenant l'heure de début et de fin de chaque étape.

Le plan d'audit doit être communiqué aux audités afin que ces derniers puissent s'organiser et assurer la disponibilité des personnes qui seront auditées. (23)

Ainsi le plan d'audit, représenté dans la figure 10, mentionne plusieurs informations telles que la date de l'audit, la liste des auditeurs, la liste des personnes souhaitées rencontrées, les horaires prévus, l'objectif de l'audit, les documents audités et enfin les référentiels utilisés.

Tableau 2: Exemple d'un plan d'audit

Plan d'audit
Noms et fonction des auditeurs :
Noms et fonctions des personnes auditées :
Date prévisionnelle :
Type d'audit :
Objectifs de l'audit et domaines audités :
Programme d'audit prévu :
✓ Réunion d'ouverture avec qui :
✓ Entretien avec qui :
Réunion de clôture avec qui :
Documents audités :
Référentiel d'audit :

III. 5.2. Réalisation de l'audit

La réalisation de l'audit consiste à observer les composantes du système qualité en utilisant la grille de questions préalablement établie. Cependant, avant de commencer les entretiens et les observations, une réunion d'ouverture doit avoir lieu.

III. 5.2.1. Réunion d'ouverture

La réunion d'ouverture se déroule sur le lieu de l'audit c'est-à-dire dans le service où aura lieu l'audit. Cette réunion a plusieurs objectifs, le premier étant de présenter les équipes d'auditeurs. Ensuite, la réunion d'ouverture a pour objectif de rappeler aux audités l'objectif

de l'audit, les périmètres de l'audit sont également rappelés. Enfin, le planning est annoncé, c'est-à-dire les temps approximatifs passés sur chaque activité et l'heure approximative de la réunion de clôture. (17)

III. 5.2.2. Déroulement de l'audit

Le déroulement de l'audit se déroule sur la base d'entretiens avec des échantillonnages de personnes, de situations et de dossiers ; il doit s'effectuer le plus possible sur le terrain. Durant le déroulement de l'audit il est important de questionner tout type de personnel : des managers, des superviseurs mais aussi des opérateurs directement sur le terrain.

Les échanges de bonne qualité ont un rôle très important dans l'accomplissement de l'audit. Le questionnement est l'outil principal à utiliser. En effet, comme vu ci-dessus, cet outil permet de rechercher toutes les causes possibles et donc d'obtenir des explications complètes.

Les questions peuvent être de différents types : questions ouvertes, questions fermées, questions factuelles, questions à choix multiple.

- Les questions ouvertes : ce type de question donne la parole à l'audité et n'influence pas les réponses attendues. Ces questions permettent de développer les réponses.

- Les questions factuelles : il s'agit des questions QQOCPQ (Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?) préalablement établies par l'auditeur lors de l'élaboration de la grille de questions. Elles permettent d'obtenir des informations rapidement et d'obtenir le maximum d'informations.

- Les questions à choix multiples : ces questions proposent le choix entre plusieurs réponses.

- Les questions fermées : les réponses possibles sont oui ou non. Elles permettent d'orienter la réponse et de valider quelque chose. (24)



Figure 8 :Technique de questionnement selon la méthode de l'entonnoir

Les différents champs d'un audit d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique retenus sont les suivants : (25)

- Système d'Assurance de la Qualité (Manuel qualité)
- Contrôle de la Qualité :
 - Physicochimique.
 - Microbiologique.
- Magasins :
 - Matières premières et articles de conditionnement.
 - Produits finis.
 - Bonnes pratiques de distribution.

III. 5.2.2.1. Revue des généralités (20)

Cette revue peut comprendre :

- Une présentation des organigrammes qui constitue une information clé pour s'assurer de l'indépendance du département contrôle qualité par rapport à celui de la production. Il convient aussi de vérifier la concordance entre les organigrammes et la réalité.
- Une revue des accréditations du site permet d'instaurer une confiance supplémentaire dans le système qualité car le site a déjà été inspecté par des organismes réglementaires qui ont estimé que le système était maîtrisé.

III. 5.2.2.2. Revue du système Qualité (20)

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

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

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

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

III. 5.2.2.3. Visite des locaux (20)

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

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

III. 5.2.2.4. Revue du personnel (25)

L'auditeur doit vérifier :

- La qualification générale du personnel.
- La formation au poste de travail et formation continue.
- Les fiches de fonction des postes « clés ».
- L'hygiène du personnel.
- L'habillement.

III. 5.2.2.5. Revue de documentation (25)

L'auditeur doit vérifier :

- La préparation, mise en œuvre et gestion des documents.
- Les données brutes.
- Les dossiers de lot de contrôle de la qualité.
- Les cahiers d'enregistrement, cahiers de laboratoires.
- Les spécifications.
- Le double contrôle / signature pour les résultats ou document de qualité
- L'archivage.

III. 5.2.3. Conclusion de l'audit

Les conclusions de l'audit se déroulent en 2 temps : immédiatement après la fin de l'audit en réalisant une réunion de clôture puis en différé en envoyant un rapport d'audit.

• La réunion de clôture (23)

La réunion de clôture réunit exactement les mêmes personnes qui étaient présentes lors de la réunion d'ouverture. Dans un premier temps, les objectifs de l'audit sont rappelés puis l'auditeur fait part aux personnes des écarts détectés en les hiérarchisant. Les écarts sont classés en non-conformités ou en observations qui peuvent être diverses.

La transparence est primordiale. En effet, rien ne doit être écrit dans le rapport d'audit interne qui n'ait été préalablement communiqué aux audités. Enfin, lors de cette réunion les délais d'envoi du rapport d'audit et le délai de proposition d'un plan d'action pour répondre aux écarts sont précisés.

III. 5.3. Restitution après l'audit

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

III. 5.3.1. Rapport d'audit (24)

Le rapport d'audit est le dernier acte de l'auditeur dans la mission d'audit. Il doit être précis, complet, daté et approuvé par l'équipe d'audit et doit contenir les éléments suivants :

- Noms des auditeurs
- Rappel du périmètre audité
- Rappel du plan d'audit
- Mention des personnes rencontrées
- Détail des constats contenu dans un tableau
- Piste d'amélioration

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

Ce rapport est rédigé par l'équipe d'auditeur. C'est un outil de travail qui permet d'entreprendre des actions par la suite. Le document est ensuite diffusé par le responsable de l'audit aux personnes qui étaient destinataires de la notification d'audit.

Les constats sont la synthèse des points positifs et des points négatifs observés pendant l'audit.

Les points positifs valorisent les forces, ce qui est conforme aux référentiels.

Les points négatifs peuvent avoir des niveaux de criticités différents : mineur, majeur ou critique.

Enfin, les pistes d'amélioration sont des recommandations afin de faire progresser et tendre vers la performance. Les pistes d'améliorations sont formulées au conditionnel afin de les différencier avec les écarts négatifs.

Dans le rapport d'audit, le niveau de criticité n'est pas défini pour ces observations mais seulement mentionné « remarque ».

III. 5.3.2. Suivi du CAPA plan(23)

Une fois le rapport reçu, les audités doivent répondre aux écarts d'audits en proposant des actions correctives ou préventives afin de corriger certains points ou encore afin de faire évoluer l'organisation pour être conforme aux référentiels. Les audités répondent directement sur le tableau des constats de l'audit. Les audités complètent le tableau en indiquant le nom de la personne en charge de l'action corrective ou préventive, l'action corrective envisagée et le délai prévu de réalisation. Le rapport est ensuite diffusé de nouveau aux auditeurs afin que ces derniers valident les plans d'actions proposées.

Enfin, le rapport d'audit doit être suivi par les auditeurs. Ce suivi permet de mesurer l'efficacité en suivant le respect des dates prévues pour la réalisation des actions. Ce rapport d'audit servira de données d'entrée pour les audits suivants.

III.6 : Etablissement des grilles d'audit

III.6 .1.Laboratoire de contrôle physico-chimique pharmaceutique

➤ Organigramme fonctionnel

- Existe-t- il un organigramme spécifique avec responsabilités ? Oui Non

Si oui, pouvez-vous le présenter pour consultation ?

Avis :

.....

Si non, expliquez votre démarche:.....

.....

.....

L'organigramme doit monter clairement le personnel d'encadrement et le personnel technique, postes clés, les responsabilités assignées et les suppléants .

➤ Manuel qualité

Les procédures suivantes sont-elles disponibles ? cocher si oui :

Procédure des procédures

Procédure de libération des lots

- Procédure de gestion des changements (production et contrôle)
- Procédure de gestion des réclamations et rappel des produits
- Procédure de destruction des déchets, produits défectueux et périmés
- Procédure d'auto inspection
- Procédure d'audit de qualification des fournisseurs
- Procédure de recrutement
- Procédure de formation de nouvelles recrues
- Procédures opératoires standards (SOP : standards operating procedures)
- Procédure de gestion des matières premières
- Procédure d'échantillonnage
- Procédure de gestion des réactifs
- Procédure d'acquisition des substances de référence
- Procédure d'établissement des working standards
- Bonnes pratiques des laboratoires
- Procédure de standardisation des solutions volumétriques
- Procédure de qualification, étalonnage et vérification des équipements
- Procédure de développement et validation des méthodes analytiques
- Procédure de suivi et traçabilité des échantillons au laboratoire
- Procédure de vérification et approbation des résultats
- Procédure de traitement des OOS et résultats atypiques
- Procédure de validation des feuilles de calcul
- Procédure de contrôle de l'eau
- Procédure de contrôle des conditions ambiantes
- Procédure de traitement de l'air
- Actions correctives et préventives
- Procédure des transferts analytiques
- Procédure de rinçage de la verrerie
- Procédure de nettoyage des installations et instruments

Procédure d'élimination des réactifs, solvants et échantillons

Les mesures de sécurité

➤ **Visite des locaux**

Etat, Adaptation des locaux, Rangement, Propreté

- Le laboratoire de contrôle est – il identifié ? Oui Non

- Le rangement et la propreté du local sont – ils Satisfaisants ? Non satisfaisants ?

Avis sur l'organisation du laboratoire :.....

.....

Formation

Quelle est la personne nouvellement recrutée ?

Pouvez-vous présenter sa fiche de poste ?.....

Avis :.....

.....

Pouvez-vous présenter sa fiche de fonction ?.....

Avis :.....

.....

Existe-t-il un programme de formation pour le personnel du laboratoire ? Oui Non

Echantillonnage

-Existe-t- elle une procédure d'échantillonnage ?

Pour les matières premières Oui Non

Pour les articles de conditionnements Oui Non

Pour les produits finis Oui Non

- Si non, expliquez votre démarche:.....

.....

Equipements

-Avez-vous une liste actualisée des appareillages utilisés au laboratoire ? Oui Non

-Les équipements de mesure sont-ils qualifiés ? Oui Non

Si oui, pouvez-vous présenter la procédure pour consultation ?

Avis :.....

.....

-Pouvez-vous présenter les rapports de qualification pour consultation ?

Avis :.....
.....

-Quels sont les critères de sélection des organismes qualificateurs ?

.....
.....

-Avez-vous des protocoles standards de qualification par types d'équipements ?

Oui Non

Si oui, pouvez-vous les présenter pour consultation ?

Avis :.....
.....

-Les balances analytiques, sont-elles étalonnées ? Oui Non

Si oui , demander la fiche d'étalonnage journalier

Avis :.....
.....

-Les pH mètres, sont-ils étalonnés ? Oui Non

Si oui, demander la fiche d'étalonnage journalier

Avis :.....
.....

Techniques de contrôle

●Contrôle des matières premières :

-Existe-t-il un registre de réception des matières premières ? Oui Non

-Existe-t-elle une procédure de contrôle des matières premières ? Oui Non

Avis :.....
.....

-Choisissez une matière première contrôlée par titration (demandez le log book de la potentiométrie).

-Vérifiez l'application de la procédure de contrôle des matières premières sur la matière première choisie

-Tous les paramètres sont-ils contrôlés ? Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :.....

.....
-Existe-t-elle une procédure de gestion des solutions titrées ? Oui Non

Avis :
.....

-Le titre de la solution titrante est-il vérifié ? Oui Non

-La durée de validité du titre est-elle respectée ? Oui Non

-Demandez les réactifs utilisés pour le titrage, leurs dates de péremption sont-elles respectées ? Oui Non

-Les réactifs sont-ils bien conservés dans le respect des règles des incompatibilités ?
Oui Non

-Existe-t-il un enregistreur de température et d'humidité dans la salle de stockage des réactifs ? Oui Non

-Existent-elles des déviations par rapport à la température et/ou l'humidité ?
Oui Non

Si oui, demandez la fiche de déviation et le rapport d'investigation

-Existent-elles des feuilles de calcul ? Oui Non

-Les feuilles de calcul sont-elles validées ? Oui Non

-Demandez les rapports de validation des feuilles de calcul.

Avis :
.....

-Existe-t-il un système de protection des données électroniques ? Oui Non

Si oui, demandez le support de ce système pour consultation

Avis :
.....

●Etablissement des working standards

-Faites -vous la standardisation des working standards ? Oui Non

-Si oui, existe-t-elle une procédure de standardisation ? Oui Non

Avis :
.....

-Existent-ils des working standards établis par potentiométrie ? Oui Non

Si oui, expliquez votre démarche pour établir leur pureté

.....

-Existe-t-elle une procédure de gestion des working standards ? Oui Non

Avis :

.....

●Produits finis

-Existe-t-il un registre de réceptions des produits finis pour contrôle ? Oui Non

-Existe-t-il un enregistreur de température et d'humidité dans les armoires de stockage des produits finis ? Oui Non

-Existen-elles des déviations par rapport à la température et/ou l'humidité ?
Oui Non

Si oui, demandez la fiche de déviation et le rapport d'investigation

-Existe-t-elle une procédure de vérification des systèmes chromatographiques pour les produits contrôlés par HPLC ? Oui Non

Avis :

.....

-Choisissez un produit sur le log book HPLC et vous vérifiez : la traçabilité, l'intégration des pics chromatographiques, audit trail, feuilles de calcul, validation des feuilles de calcul, système de protection des données électroniques.

Avis :

.....

-Existen-t-ils des produits non conformes ? Oui Non

Si oui, demandez la fiche de déviation et le rapport d'investigation

Validation des méthodes d'analyse

-Existe-t-elle une procédure de validation des méthodes de contrôle ? Oui Non

Si oui, demander la procédure pour consultation

Avis :

.....

-Choisissez un produit fini et vous demandez le rapport de validation de la méthode analytique utilisée pour le contrôle de son dosage.

-Quel protocole de validation a été utilisé, celui de 1992 ou de 2003 ?

Si celui de 1992, justifiez

.....

Les conditions ambiantes

Existe-t-il un système HVAC ? Oui Non

-Si non, expliquez votre démarche

.....

-Si oui, ce système est-il qualifié ? Oui Non

Si oui, demandez le rapport de qualification pour consultation

Avis :

.....

Echantillothèque

Le laboratoire de contrôle est-il responsable de la conservation des échantillons de matières premières (échantillothèque) et de la conservation des produits finis fabriqués (Pharmacotheque) avec échantillons de référence ? Oui Non

Si oui, fournir la procédure de gestion correspondante.

Avis :

.....

Avis sur l'organisation de l'échantillothèque

.....

III.6.2. Magasin de stockage d'une usine pharmaceutique

-Le magasin est-il identifié ? Oui Non

Si non, expliquez votre démarche :

.....

.....

Existe-t-il un organigramme spécifique avec responsabilité ? Oui Non

Si non expliquez pourquoi :

.....

-Les procédures suivantes doivent être mise en place (cocher si oui)

Procédure d'entrée et de sortie du personnel du magasin incluant la procédure d'habillement

- Procédure de réception des matières premières et articles de conditionnement
- Procédure d'échantillonnage et étiquetage correspondant
- Procédure de mise en quarantaine et étiquetage correspondant
- Procédure de nettoyage des contenants à réception
- Procédure de validation du système informatisé
- Procédure d'identification d'un produit, de sa réception sur stockage et sa distribution.
- Procédure de contrôle des températures du magasin
- Procédure de contrôle de la chambre froide
- Procédure concernant la règle FI / FO ou FE / FO pour la distribution des produits finis
- Procédure de libération des matières premières et articles de conditionnement après contrôle
- Procédure d'inventaire
- Procédure de rappel
- Procédure concernant la réception, le stockage et la distribution des solvants inflammables ou réactifs dangereux
- Procédure de nettoyage du magasin
- Procédure de lutte contre les insectes et rongeurs
- Procédure d'hygiène et de sécurité.

- Le magasin est – il adapté pour un flux des matières et du personnel satisfaisant ?

Oui Non

- Si non, expliquez pourquoi :.....

.....

-Le rangement et la propreté sont – ils Satisfaisants ? Oui Non

- Existe-t- il une zone spécifique pour la réception des matières premières et leur échantillonnage ? Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

.....

-Existe-t-il un système de rayonnage par catégorie de produits (matières premières, articles de conditionnement, produits finis) ? Oui Non

Avis :.....

.....

- Existe-t- elle une zone quarantaine ? Oui Non

Si non, expliquez votre démarche:.....

.....

- Existe-t- elle une zone spécifique réservée à la pharmacothèque ? Oui Non

- Existe -t-elle une zone spécifique pour conserver les produits retournés, périmés et défectueux ? Oui Non

- Existe-t- elle une zone sous douane ? Oui Non

-Existe -t-elle une zone de stockage des produits dangereux /inflammables (ex : éthanol) ? Oui Non

- Existe-t- il un système informatique de gestion du magasin ? Oui Non

Si oui, ce système est il validé :.....

.....

CONCLUSION

Dans l'industrie pharmaceutique l'audit des laboratoires de contrôle qualité représente un élément indispensable du système d'assurance qualité. Son intérêt réside dans l'amélioration continue du système en déterminant les écarts existants entre les exigences et la réalité pour permettre la mise en place d'actions venant à faire disparaître ou diminuer ces écarts.

Afin que l'audit soit un outil efficace et fiable, les auditeurs doivent respecter des principes de déontologie, d'impartialité et d'indépendance. Ils doivent être sensibilisés aux techniques de l'audit et à ces principes.

Les auditeurs de laboratoire de contrôle pharmaceutique doivent établir au préalable des grilles de questions qui touchent les différents champs à auditer (Système d'assurance de la qualité « Manuel qualité », contrôle de la qualité physicochimique et microbiologique, les magasins). Ces grilles permettent d'obtenir des informations rapidement et d'obtenir le maximum d'informations et aussi de réaliser sur chaque point critique une observation.

Les grilles d'audit peuvent être établies selon un des outils de l'analyse de risque : les 5M (milieu, matière, main d'œuvre, matériel, méthode) afin de ne pas oublier un point essentiel et cela permet d'identifier tous les points critiques.

BIBLIOGRAPHIE

(1).Prof S.BAKOUCHE, Introduction à la qualité, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique ,2012

(2).Pr.A.Sabbar, Qualité et assurance qualité normalisation et certification. Contrôle de qualité et Environnement. s.l. : Université Mohamed V- AGDAL-Faculté des sciences, département de chimie, 2012-2013.

(3).Razika Sennoun, Relations de l'ICH Q10 "Système qualité pharmaceutique" avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services, université de Lorraine ,2018

(4).Les outils et méthodes de la gestion de la qualité [En ligne]. Disponible sur: [https://psychanalyse.com/pdf/LES%20OUTILS%20ET%20METHODES%20DE%20LA%20GESTION%20DE%20LA%20QUALITE%20-%20COACHING%20PDCA%20\(14%20pages%20-%20381%20ko\).pdf](https://psychanalyse.com/pdf/LES%20OUTILS%20ET%20METHODES%20DE%20LA%20GESTION%20DE%20LA%20QUALITE%20-%20COACHING%20PDCA%20(14%20pages%20-%20381%20ko).pdf). [Consulté le: 11-janv-2021].

(5).CHAPITRE III LES STANDARDS ISO ET LES GMP "GOOD MANUFACTURING PRACTICES"

(6). Ousmane Issa SIDIBE Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie - Université de Bamako [En ligne]. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2011/pharma/pdf/11P34.pdf> [Consulté le: 14-janv-2021].

(7).A.Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 9ème Edition, Masson.

(8).Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique. OMS, Série de Rapports techniques, N° 986,2014 Annexe 2. 2014

(9). **Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique.** OMS, Série de Rapports techniques, N° 957,2010 Annexe 1. 2010

(10).Initiation à la connaissance du médicament -Faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand, 4ème édition, Masson.

(11).Guide des bonnes pratiques de fabrication- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par les décisions des 30 décembre 2016 et 6 mai 2019.

(12).Dr KAARAR.M.N Faculté de médecine– SETIF- Département de pharmacie- Cours de pharmacie industrielle – 5eme année pharmacie. Méthodologie de contrôle

(13) .Dr. OUNAS- Faculté de médecine Alger-Département de pharmacie- Laboratoire chimie analytique- conférence, méthodes pharmacopées 5eme année pharmacie- année 2015/2016.

- (14) **.Elaboration de bonnes pratiques-** ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » [En ligne]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/\(offset\)/7](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/(offset)/7) [Consulté le: 14-janv-2021]
- (15).**Techniques-ingénieur.** [En ligne]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/glossaire/norme-iso-17025>. [Consulté le: 17-janv-2021]
- (16).Assia BRAHIMI et Meriem HAMEL Aspect organisationnel d'un laboratoire de contrôle qualité valide pour la sous-traitance. Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme de docteur en Pharmacie : Université de Tlemcen, Faculté de Médecine Département de Pharmacie, 2017-2018.
- (17).ISO/IEC 17025 Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais[En ligne]. Disponible sur : https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/store/fr/PUB100424_fr.pdf . [Consulté le: 17-janv-2021]
- (18).Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques LNCPP. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gazettelabo.info/archives/publics/2007/11lnccp.htm>. [Consulté le: 14-janv-2021]
- (19). Bertin Elisabeth. Audit interne : Enjeux et pratiques à l'international. Editions d'Organisation; 2007. 319 p.
- (20). Larousse Éditions. Définitions : audit - Dictionnaire de français Larousse. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/audit/6414>. [Consulté le: 20-janv-2021].
- (21).Organisation international de normalisation - ISO. ISO 19011:2018(fr), Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:70017:fr>. [Consulté le: 20-janv-2021].
- (22). Renard Jacques. Théorie et pratique de l'audit interne : Primé par l'IFACI Ed. 10. Eyrolles; 2017.
- (23). **Jean-Pierre Madoz Laurent Note.** Les fondamentaux de l'audit qualité : AFNOR éditions .2011.
- (24). Organisation international de normalisation – ISO.ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>. [Consulté le: 20-janv-2021].
- (25). BERNATETS Marion : Mémoire Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie - faculté de pharmacie de Marseille-Année 2018. [En ligne]. Disponible sur:<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01960349/document>. [Consulté le: 21-janv-2021].

(26). L. A. du texte Collins et G. A. du texte Valin, Audit et contrôle interne : principes, objectifs et pratiques (2 éd.) / Lionel Collins,... Gérard Valin,... 1979.

(27). Organisation international de normalisation - ISO. ISO 19011:2018(fr), Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management. 3eme édition 07/2018 version pdf.

(28). Krebs Geneviève, Mougin Ivon. Les nouvelles pratiques de l'audit qualité interne. , 2ème Edition, AFNOR; 2003.

(29). Institut français de l'audit et du contrôle internes - IFACI. Les outils de l'audit interne. EYROLLES; 2013.

(30). Les directives de l'Organisation Mondiale de la Santé .OMS, Série de Rapports techniques, N° 823,1992.

Annexe

Annexe 1

Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique

Considérations d'ordre général

Glossaire

Première partie. Gestion et infrastructure

1. Organisation et gestion
2. Système de gestion de la qualité
3. Contrôle de la documentation
4. Enregistrements
5. Matériel de traitement des données
6. Personnel
7. Locaux
8. Équipements, instruments et autres dispositifs
9. Contrats

Deuxième partie. Produits, matériel, instruments et autres dispositifs

10. Réactifs
11. Substances et matériaux de référence
12. Étalonnage, vérification du fonctionnement et qualification du matériel, des instruments et des autres dispositifs
13. Traçabilité

Troisième partie. Méthodes de travail

14. Réception des échantillons
15. Fiche d'analyse
16. Validation des méthodes d'analyse
17. Analyse
18. Évaluation des résultats d'analyse
19. Certificat d'analyse
20. Conservation des échantillons

Quatrième partie. Sécurité

21. Règles générales

Références bibliographiques

Appendice

Matériel nécessaire à des laboratoires de contrôle de la qualité pharmaceutique de premier niveau et de taille moyenne

Considérations d'ordre général

Le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques a adopté en 1999 les lignes directrices intitulées *Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires nationaux de contrôle pharmaceutique*, publiées en annexe 3 dans OMS, Série de Rapports techniques, N° 902, 2002. Comme les autres lignes directrices relatives à l'assurance de la qualité dans les laboratoires ont été actualisées et comme des inspections ultérieures portant sur l'application des lignes directrices concernant les règles de bonnes pratiques applicables par les laboratoires nationaux de contrôle pharmaceutique ont révélé que certaines sections devaient être améliorées et clarifiées, il a été jugé nécessaire de préparer une révision du texte.

Le présent texte donne un avis sur le système de gestion de la qualité devant encadrer l'exécution de l'analyse des principes actifs pharmaceutiques (PAP), des excipients et des produits pharmaceutiques pour démontrer l'obtention de résultats fiables.

L'application des recommandations incluses dans ces lignes directrices contribuera à promouvoir l'harmonisation internationale des pratiques des laboratoires et facilitera la coopération entre les établissements, ainsi que la reconnaissance mutuelle des résultats.

Il faut être particulièrement attentif à assurer un fonctionnement correct et efficace du laboratoire. La planification et les budgets futurs devraient garantir la disponibilité des ressources nécessaires, entre autres pour la maintenance du laboratoire, ainsi que pour des infrastructures suffisantes et l'approvisionnement en énergie. Des moyens et procédures doivent être en place (en cas de problèmes éventuels d'approvisionnement) pour assurer la poursuite des activités du laboratoire.

Le présent texte s'applique à tout laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique, qu'il soit national, commercial ou non gouvernemental. En revanche, il ne donne pas d'indications pour les laboratoires participant aux analyses des produits biologiques, par exemple des vaccins ou des produits sanguins. Il existe des textes distincts pour les laboratoires de ce type.

Le présent texte est conforme aux exigences énoncées dans les *Lignes directrices de l'OMS pour les bonnes pratiques de fabrication (1)*, à celles de la Norme internationale ISO/IEC 17025:2005 (2) et donne des orientations détaillées à l'intention des laboratoires procédant au contrôle de la qualité des médicaments. Les lignes directrices spécifiques pour les laboratoires de microbiologie se trouvent quant à elles dans le projet de document de travail intitulé *WHO guideline on good practices for pharmaceutical microbiology laboratories* (référence QAS/09.297).

Il faut considérer les bonnes pratiques décrites ci-après comme une orientation générale pouvant être adaptée aux besoins individuels dans la mesure où l'on atteint un niveau similaire d'assurance de la qualité. Les notes fournissent des éclaircissements sur le texte ou des exemples mais ne renferment pas d'exigences à satisfaire pour l'application des présentes lignes directrices.

Les analyses de contrôle qualité pharmaceutique consistent en général à faire des analyses répétitives d'échantillons de PAP ou d'un nombre limité de produits pharmaceutiques, alors que les laboratoires nationaux de contrôle qualité doivent pouvoir s'occuper d'un bien plus grand nombre de substances et produits pharmaceutiques et, donc, mettre en œuvre une plus grande variété de méthodes analytiques. Le texte qui suit traite des recommandations spécifiques pour les laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique. Une attention particulière est accordée aux pays qui ont des ressources limitées et souhaitent établir un laboratoire gouvernemental de contrôle qualité pharmaceutique, en ont créé un récemment ou prévoient de moderniser une structure existante.

Les laboratoires de contrôle qualité peuvent exécuter une partie ou l'ensemble des activités dans ce domaine, par exemple l'échantillonnage, les analyses des PAP, des excipients, des matériels de conditionnement et/ou des produits pharmaceutiques, les essais de stabilité, les analyses par rapport aux spécifications et les analyses d'investigation.

Pour pouvoir correctement évaluer la qualité d'un échantillon de médicament:

- La soumission au laboratoire, retenu en application des exigences nationales, d'un échantillon de PAP, d'excipient, d'un produit pharmaceutique ou d'une contrefaçon présumée devrait s'accompagner d'une déclaration précisant les raisons pour lesquelles l'analyse a été demandée.
- L'analyse doit être correctement planifiée et méticuleusement exécutée.
- Les résultats doivent être évalués avec compétence pour déterminer si l'échantillon répond aux spécifications ou à d'autres critères pertinents.

Laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique

Les pouvoirs publics, normalement par le biais de l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique (ANRP), peuvent créer ou assurer l'entretien d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique afin d'effectuer les tests et essais nécessaires pour vérifier que les PAP, les excipients et les produits pharmaceutiques satisfont bien aux spécifications prescrites. Les grands pays pourront avoir besoin de plusieurs de ces établissements appliquant la législation nationale, et les dispositions voulues doivent donc être en place pour contrôler qu'ils respectent bien un système de gestion de la qualité. Pendant tout le processus de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché et de la surveillance post commercialisation, le ou les laboratoires travaillent en étroite collaboration avec l'ANRP.

En collaboration avec les services d'inspection de l'ANRP, un laboratoire national de contrôle qualité pharmaceutique apporte à celle-ci un appui efficace. Les résultats analytiques obtenus doivent décrire précisément les propriétés des échantillons de médicaments analysés, permettre de tirer les conclusions correctes sur leur qualité et apporter une base suffisante pour toute réglementation administrative ou action juridique ultérieure.

Les activités des laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique sont en général de deux types:

- tests de conformité des PAP, des excipients pharmaceutiques et des produits pharmaceutiques en appliquant des méthodes «officielles», dont celles prévues par une pharmacopée, des méthodes analytiques validées fournies par le fabricant et homologuées par l'autorité compétente pour l'autorisation de mise sur le marché ou des méthodes analytiques validées mises au point par le laboratoire;
- tests d'investigation pour des substances ou produits suspects, illégaux ou contrefaits, soumis à l'analyse par des inspecteurs médicaux, les douanes ou la police.

Pour garantir la sécurité des patients, le rôle du laboratoire national de contrôle qualité pharmaceutique doit être défini dans le cadre général de la législation pharmaceutique du pays, de façon à ce que les résultats qu'il donne puissent, le cas échéant, servir à faire appliquer la loi et à mener une action juridique.

Glossaire

Les définitions qui suivent s'appliquent aux termes employés dans les présentes lignes directrices. Ils peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

autorisation de mise sur le marché (licence de produit, certification d'homologation)

Document juridique délivré par les autorités de réglementation pharmaceutique compétentes et autorisant la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit pharmaceutique dans le pays concerné, après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Pour ce dernier point, ce document établit entre autres la composition détaillée et la formulation du produit pharmaceutique, ainsi que les exigences de qualité pour le produit en question et ses composants. On y trouve aussi des informations relatives au conditionnement, à l'étiquetage, aux conditions de conservation, à la durée de vie et aux conditions d'utilisation approuvées.

bonne pratique de fabrication (BPF)

Partie de l'assurance de la qualité qui veille à ce que les substances pharmaceutiques soient régulièrement

produites et contrôlées en fonction des normes de qualité appropriées à l'usage auquel elles sont destinées et conformément à ce qu'exige l'autorisation de mise sur le marché (1).

certificat d'analyses

Liste des méthodes analytiques appliquées à un échantillon en particulier, avec les résultats obtenus, et les critères d'acceptation. Il indique si, oui ou non, l'échantillon répond bien à la spécification (3).

contrôle de la qualité

Toutes les mesures prises, à savoir la définition des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques.

critère d'acceptation pour un résultat analytique

Indicateurs prédéfinis et documentés établissant qu'un résultat se trouve dans ou en dehors des limites indiquées dans la spécification.

échantillon témoin

Échantillon utilisé pour tester l'exactitude et la précision constantes de la méthode. Il devrait être composé d'une matrice semblable à celle des échantillons à analyser. Un titre lui est assignée, avec la marge d'incertitude qui s'y associe.

essai de conformité du système

Essai effectué afin de s'assurer que la méthode analytique satisfait aux critères d'acceptation fixés lors de la validation de la méthode. Cet essai est réalisé avant de mettre en route la méthode analytique et il est répété régulièrement, autant que nécessaire, pendant toute la procédure analytique pour vérifier que la performance du système est satisfaisante au cours de l'analyse.

étalonnage

Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, la relation entre les valeurs indiquées par un instrument ou un système de mesure (plus particulièrement de pesée), d'enregistrement et de contrôle, ou les valeurs représentées par une mesure matérielle, et les valeurs correspondantes connues d'un étalon de référence. Il convient d'établir des limites d'acceptation des résultats de la mesure (1).

exactitude

Degré de concordance des résultats de l'essai avec la vraie valeur ou proximité des résultats obtenus avec la procédure mise en œuvre par rapport à la vraie valeur (1).

N.B.: elle est établie normalement sur des échantillons du produit à examiner qui ont été préparés pour obtenir une exactitude quantitative. L'exactitude doit être établie sur l'ensemble de la gamme de valeurs spécifiée pour la méthode analytique. Il est en général acceptable d'utiliser un placebo «surchargé», contenant une quantité ou une concentration connue d'une substance de référence.

examen de gestion

Examen formel et documenté des principaux indicateurs de performance d'un système de gestion de la qualité, exécuté par l'équipe de direction.

excipient pharmaceutique

Substance autre que le principe actif pharmaceutique (PAP) dont l'innocuité a été correctement évaluée et qui fait partie de la système de délivrance des médicaments afin:

- d'aider dans le traitement du système de délivrance des médicaments en cours de fabrication;
- de protéger, de soutenir ou de renforcer la stabilité, la biodisponibilité ou la tolérance pour le patient;
- d'aider à l'identification du produit pharmaceutique; ou
- de renforcer toute autre caractéristique liée à l'innocuité et à l'efficacité générale du médicament en cours de stockage ou d'utilisation (6, 7).

fabricant

Société effectuant des opérations telles que la production, le conditionnement, les tests, le reconditionnement, l'étiquetage et/ou le ré-étiquetage de produits pharmaceutiques (1).

fiche d'analyse

Formulaire imprimé, carnet ou moyens électroniques (dossiers électroniques) pour enregistrer les informations sur l'échantillon, ainsi que sur les réactifs et solvants utilisés, les méthodes appliquées, les calculs effectués, les résultats et toute autre information ou observation pertinentes (voir troisième partie, section 15).

incertitude de mesure

Paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande (analyte), à partir des informations utilisées (4).

incertitude type

Incertitude du résultat d'une mesure exprimée sous la forme d'un écart type (4, 9, 10).

lot

Quantité définie de matériel de départ, de matériau d'emballage ou de produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Il est parfois nécessaire de diviser un lot en sous-lots, qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène. En cas de stérilisation finale, la taille du lot est déterminée par la capacité de l'autoclave. En fabrication continue, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixe, soit par la quantité produite dans un intervalle de temps déterminé (1).

manuel qualité

Manuel décrivant les divers éléments du système de gestion de la qualité pour s'assurer de la qualité des résultats des tests produits par un laboratoire (voir première partie, sections 2.1-2.2).

matériau de référence

Matériau suffisamment homogène et stable en ce qui concerne des propriétés spécifiées, qui a été préparé pour être adapté à son utilisation prévue pour un mesurage (4).

matériel de référence certifié

Matériel de référence, caractérisé par une procédure de validation métrologique sur un ou plusieurs paramètres définis et s'accompagnant d'un certificat donnant la valeur du(des) paramètre(s) retenu(s), la marge d'incertitude qui s'y associe et une déclaration de traçabilité métrologique (4).

numéro de lot

Combinaison de chiffres et/ou de lettres distinctive permettant d'identifier précisément un lot, sur les étiquettes, les dossiers du lot et les certificats d'analyse correspondants (1).

précision

Degré de concordance entre des résultats individuels lorsque la méthode est appliquée de manière répétée à de multiples prélèvements sur un échantillon homogène. La précision, exprimée en général par l'écart type relatif, peut être envisagée à trois niveaux: répétabilité (précision dans les mêmes conditions d'opération sur une courte période), précision intermédiaire (variations au sein du laboratoire, jours, analystes ou matériel différents) et reproductibilité (précision d'un laboratoire à l'autre).

principe actif pharmaceutique (PAP)

Substance ou mélange de substances destiné à la fabrication d'une forme galénique et qui, utilisé de cette façon, devient un principe actif de cette forme galénique. Ces substances sont destinées à avoir une action pharmacologique ou tout autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à affecter la structure et le fonctionnement de l'organisme (1).

procédure opératoire standard (POS)

Procédure autorisée écrite donnant des instructions pour effectuer des opérations de caractère général ou spécifique.

produit pharmaceutique

Tout matériel ou produit à usage médical ou vétérinaire, présenté sous sa forme pharmaceutique finale ou comme matière de départ destinée à être utilisée tel une forme pharmaceutique, soumis à un contrôle du fait de

la législation pharmaceutique dans le pays exportateur et/ou dans le pays importateur (I).

qualification de la conception (QC)

Ensemble documenté d'activités définissant les spécifications fonctionnelles et opérationnelles de l'instrument et les critères de sélection du vendeur, sur la base de l'usage auquel l'instrument est destiné.

N.B.: la sélection et l'achat d'un nouvel instrument doivent se faire suivant un processus réfléchi de décision, fondé sur les besoins du encadrement technique. Au moment de concevoir un nouveau laboratoire, la spécification de la conception et les exigences de services devraient être fixées d'un commun accord entre l'équipe de gestion et les fournisseurs agréés et être documentées.

qualification de l'installation (QI)

Exécution de tests vérifiant que le matériel analytique utilisé dans un laboratoire est correctement installé et fonctionne conformément aux spécifications préétablies.

qualification des performances (QP)

Vérification documentée attestant que le matériel analytique fonctionne de manière régulière et donne des résultats reproductibles sur la base des spécifications et paramètres définis et sur une période prolongée.

qualification du matériel

Action prouvant et documentant que tout matériel analytique répond aux spécifications requises et fonctionne correctement pour l'usage voulu (voir deuxième partie, section 12).

qualification opérationnelle (QO)

Vérification documentée attestant que le matériel analytique fonctionne de la manière voulue sur toute la gamme d'exploitation prévue.

rapport d'analyse

En général, un rapport d'analyse comporte une description de la ou des méthodes mises en œuvre, les résultats de l'analyse, une discussion et les conclusions et/ou recommandations pour un ou plusieurs échantillons analysés (voir troisième partie, sections 18.7-18.11).

responsable qualité

Membre du personnel ayant une responsabilité définie et l'autorité pour veiller à ce que le système de gestion de la qualité soit appliqué et respecté en permanence (voir première partie, section 1.3.j)).

résultat hors spécifications

Tous les résultats de test se trouvant en dehors des spécifications ou des critères d'acceptation établis dans les dossiers de produits, le fichier permanent sur les produits pharmaceutiques, les pharmacopées ou par le fabricant (5).

signature (signé)

Enregistrement de la personne ayant accompli une action ou un examen en particulier. Il peut s'agir des initiales, de la signature manuscrite complète, d'un sceau personnel ou d'une signature électronique authentifiée et sécurisée.

spécification

Liste détaillée des normes (critères d'acceptation pour les méthodes prescrites d'analyse) auxquelles la substance ou le produit pharmaceutique doit se conformer pour garantir la qualité souhaitée.

substance de référence (ou standard)

Matériau uniforme, authentifié, destiné à être utilisé dans des tests chimiques et physiques spécifiés, au cours desquels ses propriétés sont comparées à celles du produit analysé, et qui possède un degré de pureté suffisant pour l'usage voulu (8).

substance de référence primaire (ou standard)

Substance largement reconnue comme ayant les qualités requises dans un contexte spécifique et dont la teneur assignée est acceptée sans avoir besoin d'une comparaison avec une autre substance chimique (8).

N.B.: on considère les substances chimiques de référence de la pharmacopée comme des substances de

- b) prévoir des dispositions pour veiller à ce que sa direction et son personnel soient à l'abri de toute pression commerciale, politique, financière et autre, ou de tout conflit d'intérêts qui pourrait être préjudiciable à la qualité de leur travail;
 - c) avoir mis en place une politique et une procédure garantissant la confidentialité
 - des informations contenues dans les autorisations de mise sur le marché,
 - des transmissions des résultats ou des rapports, et
 - la protection des données dans les archives (sur papier ou en version électronique);
 - d) définir, à l'aide d'organigrammes, la structure organisationnelle et gestionnaire du laboratoire, sa place dans l'organisation mère (par exemple le ministère ou l'ANRP s'il s'agit d'un laboratoire national de contrôle qualité pharmaceutique) et les rapports entre gestion, opérations techniques, services d'appui et système de gestion de la qualité;
 - e) préciser les responsabilités, la hiérarchie et les relations entre les différents membres du personnel d'encadrement, d'exécution, de vérification du travail touchant à la qualité des analyses et/ou des étalonnages, des validations et des vérifications;
 - f) veiller à répartir précisément les responsabilités, notamment pour la désignation d'unités spécifiques chargées de types de médicaments particuliers;
 - g) nommer des suppléants/adjoins pour le personnel essentiel d'encadrement et le personnel scientifique spécialisé;
 - h) assurer une supervision suffisante du personnel, y compris des stagiaires, par des personnes connaissant bien les méthodes et procédures d'analyses et/ou d'étalonnages, de validation et de vérification, ainsi que leur objectif et l'évaluation des résultats;
 - i) prévoir un encadrement ayant la responsabilité générale des opérations techniques et les moyens nécessaires pour assurer la qualité requise des opérations du laboratoire;
 - j) nommer, parmi les membres du personnel, un responsable qualité qui, indépendamment d'autres activités, veillera au respect du système de gestion de la qualité. Ce membre du personnel doit avoir directement accès à l'échelon le plus élevé de la direction auquel les décisions sont prises concernant les politiques ou les moyens du laboratoire;
 - k) veiller à la circulation suffisante des informations au sein du personnel à tous les niveaux. Le personnel doit être conscient de la pertinence et de l'importance de ses activités;
 - l) assurer la traçabilité des échantillons, de la réception à tous les stades de l'analyse, puis à l'exécution du rapport d'analyse;
 - m) conserver une collection actualisée de toutes les spécifications et documents y relatifs (sur papier ou en version électronique) appliqués au laboratoire;
 - n) définir les procédures de sécurité appropriées (voir quatrième partie).
- 1.4 Le laboratoire doit conserver un système d'enregistrement ayant les fonctions suivantes:
- a) recevoir, distribuer et superviser les envois d'échantillons dans les diverses unités;
 - b) tenir des dossiers sur tous les échantillons entrants et les documents associés.
- 1.5 Dans un grand laboratoire, la communication et la coordination doivent être garanties entre les différents membres du personnel analysant le même échantillon dans différentes unités.

2. Système de gestion de la qualité

- 2.1 La direction du laboratoire ou de l'organisation doit définir, mettre en œuvre et entretenir un système de gestion de la qualité approprié au champ de ses activités, y compris au type, à la gamme et au volume des activités d'analyse et/ou d'étalonnage, de validation et de vérification qu'il/elle entreprend. La direction du laboratoire doit veiller à ce que ses politiques, systèmes, programmes, méthodes et instructions soient décrites dans toute la mesure nécessaire pour permettre au laboratoire d'assurer la qualité des résultats d'analyse qu'il produit. La documentation employée dans ce système de gestion de la qualité doit être communiquée au personnel concerné, qui en dispose, la comprend bien et la met en œuvre. Les éléments de ce système doivent être documentés, par exemple sous la forme d'un manuel qualité, à l'intention de l'organisation dans son ensemble et/ou d'un laboratoire en son sein.

N.B: les laboratoires de contrôle qualité d'un fabricant peuvent avoir ces informations dans d'autres documents qu'un manuel qualité.

- 2.2 Le manuel qualité doit comporter au minimum:
- a) une déclaration de principe relative à la qualité, comportant au moins:
 - i) une déclaration d'intention de la direction du laboratoire relative au niveau de service fourni,
 - ii) un engagement à définir, mettre en œuvre et maintenir un système efficace de gestion de la qualité,
 - iii) l'engagement de la direction du laboratoire en matière de bonnes pratiques professionnelles et de qualité des analyses, étalonnages, validations et vérifications,
 - iv) l'engagement de la direction du laboratoire à se conformer au contenu de la présente directive,
 - v) la nécessité pour tout le personnel concerné par les activités d'analyse et d'étalonnage au sein du laboratoire de bien connaître la documentation relative à la qualité et à la mise en œuvre des politiques et méthodes dans son travail;
 - b) la structure du laboratoire (organigramme);
 - c) les activités opérationnelles et fonctionnelles ayant trait à la qualité, de sorte que l'étendue et les limites des responsabilités soient clairement définies;
 - d) la description de la structure de la documentation utilisée dans le système de gestion de la qualité du laboratoire;
 - e) les procédures générales internes de gestion de la qualité;
 - f) les références à des méthodes spécifiques pour chaque test;
 - g) les informations sur les qualifications, l'expérience et les compétences appropriées exigées pour le personnel;
 - h) les informations sur la formation initiale et continue du personnel;
 - i) une politique sur les audits internes et externes;
 - j) une politique sur l'application et la vérification de mesures correctives et préventives;
 - k) une politique sur le traitement des plaintes/réclamations;
 - l) une politique appliquée par la direction pour les études du système de gestion de la qualité;
 - m) une politique de sélection, de définition et d'homologation des méthodes analytiques;
 - n) une politique sur le traitement des résultats hors spécifications;

- o) une politique sur l'utilisation de substances et matériaux de référence appropriés;
 - p) une politique sur la participation à des systèmes appropriés pour tester les compétences, à des essais en collaboration et à l'évaluation des performances (applicable aux laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique, mais aussi éventuellement à d'autres laboratoires);
 - q) une politique de sélection des prestataires de services et des fournisseurs.
- 2.3 Le laboratoire doit définir, appliquer et maintenir des procédures opératoires standards (POS) autorisées et écrits couvrant, sans s'y limiter, les opérations administratives et techniques, telles que:
- a) les questions relatives au personnel, qualifications, formation, vêtements et hygiène;
 - b) le contrôle des changements;
 - c) les audits internes;
 - d) le traitement des plaintes;
 - e) l'application et la vérification des mesures correctives et préventives;
 - f) l'achat et la réception des produits (échantillons, réactifs, par exemple);
 - g) la fourniture, la préparation et le contrôle des substances et matériaux de référence (8);
 - h) l'étiquetage, la quarantaine et la conservation des produits en interne;
 - i) la qualification des équipements (11);
 - j) l'étalonnage des équipements;
 - k) l'entretien préventif et la vérification des instruments et équipements;
 - l) l'échantillonnage, s'il est fait par le laboratoire, et l'inspection visuelle;
 - m) les analyses des échantillons avec les descriptions des méthodes et des équipements utilisés;
 - n) les résultats hors spécifications et atypiques;
 - o) la validation des méthodes analytiques;
 - p) le nettoyage des installations du laboratoire, dont les paillasses, les équipements, les postes de travail, les salles blanches (aseptisées) et la verrerie;
 - q) la surveillance des conditions environnementales, température et humidité, par exemple;
 - r) la surveillance des conditions de conservation;
 - s) l'élimination des réactifs, des solvants, des échantillons;
 - t) les mesures de sécurité.
- 2.4 Les activités du laboratoire doivent être examinées systématiquement et périodiquement (audits internes et, le cas échéant, audits ou inspections externes) pour vérifier le respect des prescriptions du système de gestion de la qualité et appliquer, si nécessaire, des mesures correctives et préventives. Les audits doivent être faits par du personnel formé et qualifié, indépendant de l'activité à examiner. Le responsable qualité est chargé de planifier et d'organiser les audits internes portant sur tous les éléments du système de gestion de la qualité. Ces examens doivent être enregistrés, avec tous les détails des actions correctives et préventives prises éventuellement.
- 2.5 La direction doit examiner régulièrement (au moins tous les ans) les questions relatives à la qualité,

parmi lesquelles:

- a) les rapports des audits ou inspections internes et externes et le suivi requis éventuellement pour corriger toute défaillance;
- b) les résultats des investigations menées suite à la réception de plaintes, à des résultats douteux (atypiques) ou aberrants émanant d'essais en collaboration et/ou de tests de compétences;
- c) les actions correctives appliquées et les mesures préventives introduites à la suite de ces investigations.

3. Contrôle de la documentation

- 3.1 La documentation est une partie essentielle du système de gestion de la qualité. Le laboratoire doit mettre en place et maintenir des procédures pour contrôler et examiner tous les documents (produits en interne et provenant de sources extérieures) qui font partie de la documentation qualité. Il convient de mettre en place et facilement à disposition une liste de contrôle des documents, avec identification du statut des versions et de la distribution.
- 3.2 Les procédures doivent veiller à ce que:
 - a) chaque document, qu'il soit technique ou porte sur la qualité, ait un numéro unique d'identification, un numéro de la version et la date d'application;
 - b) les procédures autorisée et appropriés soient disponibles dans tous les endroits nécessaires, par exemple à proximité des instruments;
 - c) les documents soient tenus à jour et revus autant que nécessaire;
 - d) tout document caduc soit retiré et remplacé par le document révisé et autorisé, avec effet immédiat;
 - e) tout document révisé comporte des références à la version précédente;
 - f) les documents caducs et anciens soient conservés dans les archives pour garantir la traçabilité dans l'évolution des méthodes; toutes les copies soient détruites;
 - g) tout le personnel concerné soit formé aux procédures nouveaux et révisés;
 - h) la documentation qualité, y compris les enregistrements, soit conservée au minimum pendant cinq ans.
- 3.3 Un système de contrôle du changement doit être mis en place pour informer le personnel des méthodes nouvelles ou révisées. Ce système doit veiller à ce que:
 - a) les documents révisés soient préparés par l'initiateur, ou toute personne ayant la même fonction, revus et approuvés au même échelon que le document original, puis diffusés par le responsable qualité (unité de qualité);
 - b) le personnel confirme, par signature, qu'il a bien pris connaissance des modifications applicables et de leur date de mise en œuvre.

4. Enregistrements

- 4.1 Le laboratoire doit mettre en place et appliquer des procédures d'identification, de collecte, d'indexage, de recherche, de conservation, de mise à jour et d'élimination de tous les

enregistrements qualité et scientifiques/techniques.

- 4.2 L'ensemble des observations originales, calculs et données associées, dossiers d'étalonnage, de validation et de vérification et tous les résultats finaux doivent être conservés pendant une durée suffisante, conformément à la réglementation nationale et, le cas échéant, aux dispositions contractuelles, la plus longue des durées étant retenue. Les dossiers doivent comporter toutes les données enregistrées sur la fiche d'analyse par le technicien ou l'analyste sur des pages numérotées consécutivement et avec des références aux appendices donnant les enregistrements pertinents, chromatogrammes, spectres, par exemple. Les dossiers concernant chaque test doivent renfermer suffisamment d'informations pour, le cas échéant, permettre de répéter ces tests et/ou de recalculer les résultats. Ils doivent comporter l'identité du personnel chargé de l'échantillonnage, de la préparation et de l'analyse des échantillons. En cas de poursuite judiciaire, les dossiers des échantillons doivent être conservés conformément aux obligations légales applicables en la matière.

N.B.: il est recommandé d'appliquer le délai de garde généralement accepté, durée de conservation plus un an pour un produit pharmaceutique sur le marché et 15 ans pour un produit de recherche, sauf si la réglementation nationale est plus rigoureuse ou si des clauses contractuelles en disposent autrement.
- 4.3 Tous les dossiers qualité et scientifiques/techniques (dont les rapports d'analyse, les certificats d'analyse et les fiches d'analyse) doivent être lisibles, faciles à retrouver, conservés et gardés dans des installations offrant un environnement permettant d'éviter toute modification, dégradation, détérioration et/ou perte. Tous les dossiers originaux doivent être conservés dans des conditions garantissant la sécurité et la confidentialité. L'accès doit être réservé au seul personnel autorisé. On peut aussi faire appel à des méthodes électroniques de conservation et de signature, mais avec un accès restreint et conformément aux exigences applicables aux dossiers électroniques (12-16).
- 4.4 Les dossiers de gestion de la qualité doivent comporter les rapports des audits internes (et externes s'il y en a eu), les examens de la direction, ainsi que les dossiers sur les plaintes et investigations auxquelles elles ont donné lieu, avec les enregistrements des mesures correctives et préventives qui ont pu être prises.

5. Matériel de traitement des données

- 5.1 Le lecteur trouvera des recommandations détaillées à l'appendice 5 de l'annexe 4 du quarantième rapport du Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques (*Fortieth report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Validation of computerized systems*) (12).
- 5.2 Pour les ordinateurs, les tests automatisés et le matériel d'étalonnage servant à la collecte, au traitement, à l'enregistrement, à la notification, à la conservation ou à la recherche des données d'analyse et/ou d'étalonnage, le laboratoire doit veiller à ce que:
 - a) le logiciel mis au point par l'utilisateur soit documenté avec suffisamment de détails et convenablement validé ou vérifié pour l'usage auquel il est destiné;
 - b) des procédures soient mises en place et appliquées pour protéger l'intégrité des données. Ces procédures doivent comprendre, sans s'y limiter, des mesures pour garantir l'intégrité et la confidentialité de la saisie ou de la collecte des données, ainsi que la conservation, la transmission et le traitement de ces dernières. Il faut en particulier protéger les données électroniques des accès non autorisés et un suivi de vérification de toute modification devra être maintenue;
 - c) les ordinateurs et les appareils automatisés soient entretenus de manière à fonctionner correctement et fournis dans les conditions d'environnement et de fonctionnement voulues pour assurer l'intégrité des données d'analyse et d'étalonnage;

- d) des procédures soient établies et appliquées pour exposer comment les modifications sont apportées, documentées et contrôlées concernant les informations conservées dans les systèmes informatisés;
- e) les données électroniques soient sauvegardées à intervalles réguliers et suffisants selon une procédure documentée. Les données sauvegardées doivent pouvoir être retrouvées et conservées de manière à éviter leur perte.

N.B.: pour avoir d'autres orientations sur la validation des matériels de traitement des données, on peut se référer aux documents publiés par l'International Society for Pharmaceutical Engineering (13, 14), la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique (15), la Commission européenne (16) et le réseau des OMCL (Laboratoires officiels de contrôle des médicaments) du Conseil de l'Europe (17).

6. Personnel

- 6.1 Le laboratoire doit avoir un personnel suffisant, ayant le niveau d'études, la formation, les connaissances techniques et l'expérience voulus pour les différents postes assignés.
- 6.2 La direction technique doit veiller à la compétence de toutes les personnes chargées de faire fonctionner des appareils, instruments ou autres dispositifs particuliers, d'effectuer les analyses et/ou les étalonnages, les validations ou les vérifications. Leurs charges englobent aussi l'évaluation des résultats, ainsi que la signature des rapports d'analyse et des certificats d'analyse (voir troisième partie, sections 18.7-18.11 et 19).
- 6.3 Le personnel en cours de formation doit être correctement supervisé et évalué à la fin de la formation. Le personnel accomplissant des tâches particulières doit être qualifié pour cela et avoir le niveau d'études, la formation et l'expérience voulus.
- 6.4 Le laboratoire doit employer du personnel permanent ou sous contrat. Il doit veiller à ce que le personnel intérimaire technique et d'appui sous contrat soit supervisé et suffisamment compétent et qu'il travaille conformément au système de gestion de la qualité.
- 6.5 Le laboratoire doit tenir à jour les descriptions de postes pour tout le personnel participant aux analyses et/ou étalonnages, aux validations et aux vérifications. Il doit aussi tenir à jour les dossiers de tout le personnel technique, avec la description des qualifications, de la formation et de l'expérience.
- 6.6 Le laboratoire doit disposer du personnel d'encadrement et technique suivant:
 - a) un chef de laboratoire (superviseur), qui doit avoir les qualifications requises pour le poste, ainsi qu'une grande expérience de l'analyse des médicaments et de la gestion d'un laboratoire, acquise dans le cadre d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique dans le secteur réglementaire ou de l'industrie. Il est responsable du contenu des certificats d'analyse et des rapports d'analyse. Il est également chargé:
 - i) de veiller à ce que tous les membres clés du personnel du laboratoire aient les compétences requises pour l'exécution de leurs fonctions et occupent un poste de la catégorie correspondant à leurs responsabilités,
 - ii) de contrôler régulièrement que les effectifs, la gestion et les méthodes de formation sont suffisants,
 - iii) de superviser suffisamment l'encadrement technique;
 - b) un encadrement technique qui veille à ce que:
 - i) les méthodes d'étalonnage, de vérification et de (re)qualification des instruments, et celles de contrôle des conditions de l'environnement et de conservation soient en place et exécutées comme il se doit,
 - ii) des programmes réguliers de formation continue pour la remise à jour ou

- l'approfondissement des compétences des professionnels et des techniciens soient organisés,
- iii) toute matière soumise à la réglementation sur les substances toxiques ou au contrôle appliqué aux stupéfiants et aux psychotropes (voir première partie, section 7.12) soit conservée dans les conditions de sécurité nécessaires et gardée sur le lieu de travail sous la supervision d'une personne autorisée,
 - iv) les laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique participent régulièrement aux programmes de vérification des compétences et aux essais en collaboration qui conviennent pour évaluer les méthodes analytiques ou les substances de référence;
- c) des analystes, devant normalement être diplômés en pharmacie, chimie analytique, microbiologie ou toute autre discipline pertinente et posséder les connaissances, compétences et aptitudes nécessaires pour exécuter dans de bonnes conditions les tâches qui leur sont confiées par la direction et pour superviser le personnel technique;
 - d) un personnel technique, devant posséder des diplômes dans leurs domaines, obtenus dans des écoles techniques et professionnelles;
 - e) un responsable qualité (voir première partie, section 1.3.j)).

7. Locaux

- 7.1 Les dimensions, la construction et la situation des installations du laboratoire doivent être appropriées. Ces installations doivent être conçues pour convenir aux fonctions et aux opérations qui seront exécutées. Les salles pour le repos et les collations doivent être séparées des zones de travail du laboratoire. Les vestiaires et les toilettes doivent être facilement accessibles et d'une capacité suffisante pour le nombre des utilisateurs.
- 7.2 Les installations doivent avoir suffisamment d'équipements de sécurité disposés dans les endroits appropriés et des mesures doivent avoir été prises pour garantir un bon entretien ménager. Chaque laboratoire doit avoir des instruments et équipements en quantité suffisante, paillasse, postes de travail, hottes aspirantes, etc.
- 7.3 Les conditions environnementales, éclairage, sources d'énergie, température, humidité et pression de l'air, doivent convenir aux fonctions et opérations à exécuter. Le laboratoire doit veiller à surveiller, contrôler et documenter les conditions environnementales et à ce que celles-ci n'invalident pas les résultats ou n'influent négativement sur la qualité des mesures.
- 7.4 Des précautions spéciales doivent être prises et, le cas échéant, il faut prévoir une unité ou des équipements séparés et spécialement dédiés (par exemple isolateur, paillasse sous flux laminaire) pour traiter, peser et manipuler les substances hautement toxiques, y compris génotoxiques. Des procédures doivent être en place pour éviter les expositions et les contaminations.
- 7.5 Il convient de prévoir des installations d'archivage où conserver en lieu sûr et retrouver l'ensemble des documents. La conception de ces installations et les conditions qui y règnent doivent permettre de protéger leur contenu de toute détérioration. L'accès aux archives doit être réservé au personnel désigné.
- 7.6 Des procédures doivent avoir été prévues pour l'élimination sans danger de tous les types de déchets, déchets toxiques (chimiques et biologiques), réactifs, échantillons, solvants et filtres à air.
- 7.7 Les analyses microbiologiques, si réalisées, doivent se dérouler uniquement dans une unité de l'établissement spécialement conçue et construite à cet effet. Pour en savoir plus, consulter le projet de document de travail *WHO guideline on good practices for pharmaceutical microbiology laboratories* (référence QAS/09.297).

- 7.8 Si des analyses biologiques *in vivo* (essai de pyrogénicité chez le lapin, par exemple) entrent dans le champ des activités du laboratoire, l'animalerie doit être isolée des autres zones de l'établissement, avec entrée et système d'air conditionné séparés. Les directives et réglementations pertinentes en la matière s'appliquent alors (18).

Installations de stockage du laboratoire

- 7.9 Ces installations doivent être bien organisées pour le stockage correct des échantillons, réactifs et équipements.
- 7.10 Il faut prévoir des installations de stockage séparées pour entreposer sans risque les échantillons, les échantillons à conserver (voir troisième partie, section 20), les réactifs, les accessoires de laboratoire (voir deuxième partie, sections 10.13-10.14), les substances et les produits de référence (voir deuxième partie, section 11). Ces installations doivent être équipées pour conserver, le cas échéant, des produits réfrigérés (2-8 °C) ou congelés (-20 °C) et sous clé. Toutes les conditions de stockage spécifiées doivent être contrôlées, surveillées et les enregistrements conservés. L'accès doit être réservé aux membres désignés du personnel.
- 7.11 Il convient d'établir des règles de sécurité appropriées qui seront appliquées rigoureusement partout où des réactifs toxiques ou inflammables sont entreposés ou utilisés. Le laboratoire doit prévoir des salles ou zones séparées pour le stockage des substances inflammables, des acides fumants et concentrés, des bases concentrées, des amines volatiles et d'autres réactifs, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'ammoniaque et le brome. Il faut également conserver séparément les matières qui s'enflamment spontanément, sodium et potassium métalliques, par exemple. Les acides, bases et réactifs peuvent être stockés en petite quantité dans le lieu de stockage du laboratoire mais les stocks principaux pour ces articles devront de préférence être conservés dans un local séparé du bâtiment du laboratoire.
- 7.12 Les réactifs soumis aux réglementations sur les substances toxiques ou aux contrôles appliqués aux stupéfiants et aux psychotropes doivent être clairement étiquetés, conformément à la législation nationale. Ils doivent être conservés séparément des autres réactifs, dans des armoires fermées à clé. Un membre désigné du personnel doit être chargé de tenir un registre de ces substances. Le chef de chaque unité doit accepter d'engager personnellement sa responsabilité pour la détention sûre de tout réactif de cette catégorie sur le lieu de travail.
- 7.13 Les gaz doivent également être stockés dans un local spécifique, si possible isolé du bâtiment principal. Il faut éviter dans toute la mesure possible la présence de bouteilles de gaz dans le laboratoire et lui préférer l'alimentation à partir d'un local externe. Si des bouteilles de gaz sont présentes dans le laboratoire, elles doivent être fixées dans les règles de sécurité.

N.B.: il convient d'envisager l'installation de générateurs de gaz.

8. Équipements, instruments et autres dispositifs

- 8.1 Les équipements, les instruments et autres dispositifs doivent être conçus, fabriqués, adaptés, situés, calibrés, qualifiés, vérifiés et entretenus comme l'exigent les opérations à effectuer dans l'environnement local. L'utilisateur doit acheter le matériel auprès d'un agent en mesure de lui fournir tout le soutien technique et l'entretien nécessaires au moment où il en a besoin.
- 8.2 Le laboratoire doit disposer du matériel d'analyse, des instruments ou autres dispositifs nécessaires à la bonne réalisation des analyses et/ou des étalonnages, des validations et des vérifications (y compris la préparation des échantillons et le traitement et l'analyse des données du test et/ou de l'étalonnage).
- 8.3 Les équipements, les instruments et autres dispositifs, y compris ceux utilisés pour l'échantillonnage, doivent satisfaire aux normes du laboratoire et être conformes aux spécifications standard en vigueur; ils doivent être vérifiés, qualifiés et/ou étalonnés régulièrement (voir deuxième

partie, section 12).

9. Contrats

Services d'achat et fournitures

- 9.1 Le laboratoire doit avoir une procédure de sélection et d'achat des services et fournitures qu'il utilise et qui influent sur la qualité des analyses.
- 9.2 Le laboratoire doit évaluer les fournisseurs de produits consommables, fournitures et services essentiels pour la qualité des analyses, conserver les dossiers de ces évaluations et dresser une liste des fournisseurs agréés, qui ont apporté la preuve de prestations d'une qualité suffisante au regard des exigences du laboratoire.

Sous-traitance des analyses

- 9.3 Lorsqu'un laboratoire sous-traite du travail, ce qui peut couvrir certaines analyses spécifiques, cela doit se faire avec des organismes agréés pour le type d'activité demandée. Le laboratoire a la responsabilité d'évaluer régulièrement la compétence du sous-traitant.
- 9.4 Lorsqu'un laboratoire fait des analyses pour un client et sous-traite une partie d'entre elles, il doit informer par écrit le client des dispositions prises et, le cas échéant, obtenir son approbation.
- 9.5 Il doit y avoir un contrat écrit qui établit clairement les devoirs et responsabilités de chaque partie, définit le travail faisant l'objet du contrat et les dispositions techniques prises en rapport avec ce travail. Le contrat devrait permettre au laboratoire de vérifier les installations et les compétences de l'organisme sous contrat et garantir l'accès du laboratoire aux dossiers et aux échantillons conservés.
- 9.6 L'organisme sous-traitant ne doit pas transmettre à un tiers le travail qui lui est confié sous contrat sans évaluation et approbation préalables de ces dispositions par le laboratoire.
- 9.7 Le laboratoire doit tenir un registre de tous les sous-traitants auxquels il a recours et un dossier d'évaluation de leurs compétences.
- 9.8 Le laboratoire assume la responsabilité de tous les résultats qu'il notifie, y compris ceux fournis par l'organisme sous-traitant.

Deuxième partie. Produits, matériel, instruments et autres dispositifs

10. Réactifs

- 10.1 Tous les réactifs et produits chimiques, y compris les solvants et les produits utilisés dans les analyses et dosages, doivent être de qualité appropriée.
- 10.2 Les réactifs doivent être achetés auprès de fournisseurs reconnus et agréés et être accompagnés du certificat d'analyse et de la fiche de sécurité du matériel, le cas échéant.
- 10.3 Préparation de solutions de réactifs au laboratoire:
 - a) la responsabilité de cette tâche doit être clairement indiquée dans la fiche de poste de la personne chargée de l'effectuer;

- b) des procédures en conformité avec les recommandations mentionnées dans les pharmacopées publiées ou autres normes doivent être utilisées, lorsque cela est possible. Les enregistrements de la préparation des solutions ainsi que les normalisations des solutions volumétriques devront être conservées.

10.4 L'étiquetage des réactifs doit clairement préciser:

- a) le contenu;
- b) le fabricant;
- c) la date de réception et la date d'ouverture du récipient;
- d) la concentration, le cas échéant;
- e) les conditions de conservation;
- f) la date de péremption ou la date de retest, selon la justification.

10.5 L'étiquetage des solutions de réactifs préparées au laboratoire doit clairement préciser:

- a) le nom;
- b) la date de préparation et les initiales du technicien ou analyste;
- c) la date de péremption ou la date de retest, selon la justification.
- d) la concentration, le cas échéant.

10.6 L'étiquetage des solutions volumétriques préparées au laboratoire doit clairement préciser:

- a) le nom;
- b) la molarité (ou la concentration);
- c) la date de préparation et les initiales du technicien ou analyste;
- d) la date de standardisation et les initiales du technicien ou analyste;
- e) le facteur de standardisation.

N.B.: le laboratoire doit veiller à ce que la solution volumétrique convienne bien à l'usage auquel elle est destinée au moment de son utilisation.

10.7 Transport et subdivision des réactifs:

- a) dans la mesure du possible, ils doivent être transportés dans les récipients d'origine;
- b) lorsque la subdivision est nécessaire, il faut utiliser des récipients propres et les étiqueter correctement.

Inspection visuelle

10.8 Il faut inspecter visuellement tous les récipients de réactifs pour s'assurer que les capsules sont intactes, au moment de la livraison au lieu de stockage comme lors de la distribution dans les unités.

10.9 Les réactifs qui semblent avoir subi une altération doivent être rejetés, mesure qui, exceptionnellement, ne sera pas appliquée si l'identité et la pureté peuvent être confirmées par des analyses.

Eau

- 10.10 L'eau doit être considérée comme un réactif. Il faut d'utiliser la qualité requise pour chaque analyse spécifique, telle que décrite dans les pharmacopées ou dans une méthode approuvée, lorsqu'il en existe une.
- 10.11 On prendra les précautions voulues pour éviter toute contamination au cours de l'approvisionnement, du stockage et de la distribution.
- 10.12 La qualité de l'eau doit être vérifiée régulièrement pour veiller à ce que les différentes catégories d'eau soient bien conformes aux spécifications appropriées.

Stockage

- 10.13 Les stocks de réactifs doivent être entreposés dans un lieu de stockage dans des conditions appropriées (température ambiante, au réfrigérateur ou au congélateur). Le lieu de stockage doit disposer d'une réserve de bouteilles, flacons, spatules, entonnoirs propres et des étiquettes nécessaires pour répartir les réactifs dans des récipients de tailles inférieures. Un équipement spécial peut être nécessaire pour effectuer le transfert de volumes importants de liquides corrosifs.
- 10.14 Le responsable du lieu de stockage est chargé de la surveillance des installations et son inventaire, et de noter les dates de péremption des produits chimiques et des réactifs. Une formation spécifique aux mesures de précautions et de sécurité à prendre pour la manipulation des produits chimiques pourra être nécessaire.

11. Substances et matériaux de référence

- 11.1 Des substances de référence (primaires ou secondaires (8)) sont utilisées pour l'analyse d'un échantillon.
N.B.: lorsqu'elles existent et conviennent pour l'analyse, les substances de référence pharmacopée doivent être utilisées. Lorsqu'une substance de référence de la pharmacopée n'a pas été définie, le fabricant doit alors utiliser sa propre substance de référence.
- 11.2 Des matériaux ou produits de référence peuvent être nécessaires pour l'étalonnage et/ou la qualification du matériel, des instruments ou autres dispositifs.

Enregistrement et étiquetage

- 11.3 Un numéro d'identification doit être attribué à toutes les substances de référence, à l'exception de celles fournies par la pharmacopée.
- 11.4 Un nouveau numéro d'identification doit être attribué à chaque nouveau lot.
- 11.5 Ce numéro doit figurer sur chaque flacon de la substance de référence.
- 11.6 Le numéro d'identification doit être reporté sur la fiche d'analyse à chaque fois que la substance de référence est utilisée (voir troisième partie, section 15.5). Dans le cas d'une substance de référence de la pharmacopée, le numéro du lot et/ou la déclaration de validité du lot utilisé, doit être joint à la fiche d'analyse.
- 11.7 Le registre de toutes les substances et des matériaux de référence doit être maintenu à jour et doit contenir les informations suivantes:
 - a) le numéro d'identification de la substance ou du matériau;
 - b) la description précise de la substance ou du matériau;

- g) l'entretien effectué à ce jour et le plan d'entretien;
- h) un historique des détériorations, dysfonctionnements, modifications ou réparations.

Il est également recommandé de conserver la trace et les observations complémentaires concernant le moment auquel le matériel, les instruments ou les dispositifs ont été utilisés.

- 12.9 Les procédures doivent comporter des instructions pour la manipulation, le transport et le stockage du matériel de mesurage en toute sécurité. Au moment de le réinstaller, la requalification du matériel est requise pour garantir son bon fonctionnement.
- 12.10 Des procédures d'entretien doivent être établies, par exemple une équipe de spécialistes, en interne ou en externe, doit régulièrement faire l'entretien, qui sera suivi d'une vérification de la performance.
- 12.11 Le matériel, les instruments et autres dispositifs, qui ont été trop chargés ou mal manipulés, et qui ont donné des résultats suspects, défectueux ou en dehors des limites spécifiées, doivent être retirés du service et clairement étiquetés ou marqués. Dans la mesure possible, ils ne doivent pas être réutilisés avant d'avoir été réparés et requalifiés.
- 12.12 Quand, pendant un certain temps, le matériel, les instruments et autres dispositifs ne sont pas sous le contrôle direct du laboratoire ou qu'ils ont subi de grosses réparations, le laboratoire doit requalifier son matériel pour s'assurer qu'il convient à l'usage auquel il est destiné.

N.B.: pour en savoir plus sur l'étalonnage, la vérification des performances et la qualification du matériel, consulter:

- *Les méthodes de vérification et d'étalonnage des réfractomètres, des thermomètres utilisés dans la détermination des températures de fusion et des potentiomètres servant à la détermination du pH, de même que celles pour vérifier la fiabilité des échelles de longueurs d'onde des spectrophotomètres et spectrofluorimètres dans l'ultraviolet et l'infrarouge dans la Pharmacopée internationale (19);*
- *Les directives spécifiques pour la qualification du matériel, élaborées par le Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (20);*
- Le chapitre général de la *Pharmacopée des États-Unis d'Amérique* sur la qualification des instruments analytiques (21).

13. Traçabilité

- 13.1 Le résultat d'une analyse doit pouvoir être rattaché, si nécessaire, en fin de chaîne à une substance de référence primaire.
- 13.2 Tous les étalonnages ou la qualification des instruments doivent pouvoir être rattachés à des matériaux de référence certifiés et à des unités SI (traçabilité métrologique).

Troisième partie. Méthodes de travail

14. Réception des échantillons

Les sections 14.1 à 14.3 sont applicables aux laboratoires nationaux de contrôle qualité pharmaceutique.

- 14.1 Un laboratoire peut recevoir des échantillons pour des essais de conformité ou des essais d'investigation. Dans le premier cas, il peut s'agir d'échantillons prélevés systématiquement pour le

contrôle, d'échantillons présumés non conformes aux spécifications ou d'échantillons dans le cadre de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. Il est important de travailler en étroite collaboration avec ceux qui fournissent les échantillons. Il faut en particulier que la taille de l'échantillon soit suffisante pour permettre, le cas échéant, de reproduire un certain nombre d'analyses (voir troisième partie, section 14.3) et d'en conserver une partie (voir troisième partie, section 20).

- 14.2 Lorsque des échantillons sont soumis dans le cadre d'investigations, ils peuvent avoir différentes origines: douanes, police, inspection pharmaceutique par exemple. Il peut s'agir de substances ou produits suspects, illégaux ou de contrefaçons. D'ordinaire, le principal objectif est alors d'identifier la substance ou un ingrédient dans le produit et, si l'on dispose d'une quantité suffisante de substance ou de produit, d'en estimer la pureté ou la teneur. Des méthodes de criblage bien documentées doivent avoir été mises en place, ainsi que des méthodes analytiques de confirmation pour une identification certaine de la substance ou d'un composant. S'il est nécessaire d'estimer la teneur d'un composant identifié, on applique alors une méthode d'analyse quantitative adaptée. La valeur obtenue doit être consignée avec, le cas échéant, une indication de l'incertitude de mesure (voir troisième partie, section 18.10).
- 14.3 Avant soumission au laboratoire, il est courant de diviser chaque échantillon prélevé en trois parties à peu près égales:
- une pour l'analyse immédiate;
 - une deuxième pour la confirmation de l'analyse, le cas échéant;
 - la troisième à conserver en cas de litige.
- 14.4 Si le laboratoire est chargé de l'échantillonnage des substances, matières ou produits pour l'analyse ultérieure, il doit alors avoir un plan et une procédure interne d'échantillonnage qui est mis à la disposition de tous les analystes et techniciens travaillant dans le laboratoire. Les échantillons doivent être représentatifs du lot à partir duquel ils sont prélevés et l'échantillonnage doit être réalisé de façon à éviter toute contamination ou effet indésirable sur la qualité, ainsi que tout mélange des matières à analyser. Toutes les données pertinentes sur l'échantillonnage doivent être consignées.

N.B.: des directives pour l'échantillonnage des produits pharmaceutiques et des matières connexes ont été adoptées par le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques à sa trente-neuvième session (22).

Demande d'analyse

- 14.5 Un formulaire standard de demande d'analyse doit être rempli et doit accompagner chaque échantillon soumis au laboratoire. Dans le cas du laboratoire d'un fabricant de produits pharmaceutiques, les modalités à suivre peuvent se trouver dans le dossier principal de production.
- 14.6 Le formulaire de demande d'analyse doit fournir ou laisser des espaces pour les renseignements suivants:
- a) le nom de l'institution ou de l'inspecteur ayant fourni l'échantillon;
 - b) l'origine du produit;
 - c) une description complète du médicament, avec sa composition, sa dénomination commune internationale (DCI) (si elle est connue) et le(s) nom(s) de spécialité;
 - d) la forme galénique, la concentration ou le dosage, le fabricant, le numéro de lot (s'il est connu) et le numéro d'autorisation de mise sur le marché;
 - e) la taille de l'échantillon;
 - f) le motif de la demande d'analyse;
 - g) la date à laquelle l'échantillon a été recueilli;

- h) la taille du lot de livraison dans lequel il a été prélevé, le cas échéant;
- i) la date de péremption (pour les produits pharmaceutiques) ou la date de retest (pour les PAP et les excipients);
- j) la spécification à utiliser pour l'analyse;
- k) les observations complémentaires (par exemple des anomalies trouvées ou des dangers qui s'y associent);
- l) les conditions de stockage requises.

14.7 Le laboratoire doit examiner la demande d'analyse pour s'assurer que:

- a) les demandes sont correctement définies et que le laboratoire a la capacité et les ressources pour les satisfaire;
- b) les analyses et/ou méthodes appropriées sont sélectionnées et permettent de satisfaire les demandes du client.

Tout problème doit être résolu avec l'auteur de la demande d'analyse avant de commencer les essais et il convient de conserver la trace de cet examen.

Enregistrement et étiquetage

14.8 Un numéro d'enregistrement doit être attribué à tous les échantillons nouvellement arrivés et les documents qui les accompagnent (demande d'analyse, par exemple). On attribue des numéros d'enregistrement différents aux demandes faisant référence à deux ou plusieurs médicaments, à différentes formes galéniques, à différents lots d'un même médicament ou à différentes origines pour un même lot. Le cas échéant, un numéro d'enregistrement unique est également attribué à tout échantillon qui sera conservé (voir troisième partie, section 20).

14.9 Une étiquette portant le numéro d'enregistrement doit être apposée à chaque récipient de l'échantillon en évitant de masquer d'autres inscriptions ou mentions.

14.10 Un registre doit être tenu, sous la forme d'un livre, d'un fichier ou d'un système de traitement des données, pour y consigner les renseignements suivants:

- a) le numéro d'enregistrement de l'échantillon;
- b) la date de réception;
- c) l'unité dans laquelle l'échantillon a été envoyé.

Inspection visuelle de l'échantillon soumis à l'analyse

14.11 Le personnel du laboratoire doit immédiatement procéder à une inspection visuelle de l'échantillon reçu pour s'assurer de la conformité de l'étiquetage avec les renseignements figurant dans la demande d'analyse. Les résultats doivent être enregistrés, datés et signés. En cas d'anomalie ou d'échantillon manifestement endommagé, le fait doit être consigné sans retard sur le formulaire de demande d'analyse. Toute question doit être immédiatement transmise à celui qui a fourni l'échantillon.

Conservation

14.12 L'échantillon avant analyse, l'échantillon conservé (voir troisième partie, section 20) et toute fraction de l'échantillon restant après l'exécution de tous les essais demandés, doivent être conservés en toute sécurité, en tenant compte des conditions de conservation (22, 23) indiquées pour l'échantillon.

Transmission pour analyse

- 14.13 Le responsable détermine l'unité spécifique à laquelle l'échantillon est envoyé pour analyse.
- 14.14 L'examen d'un échantillon ne doit pas commencer avant d'avoir reçu la demande d'analyse correspondante.
- 14.15 L'échantillon doit être conservé dans de bonnes conditions jusqu'à ce que toute la documentation nécessaire ait été reçue.
- 14.16 Il ne peut y avoir acceptation verbale d'une demande d'analyse qu'en cas d'urgence. Tous les renseignements doivent être immédiatement consignés en attendant de recevoir la confirmation écrite.
- 14.17 Sauf utilisation d'un système informatisé, des copies ou des doubles de toute la documentation doivent accompagner chaque échantillon numéroté envoyé dans une unité donnée.
- 14.18 Les analyses doivent être effectuées comme indiqué dans la troisième partie, section 17.

15. Fiche d'analyse

- 15.1 La fiche d'analyse est un document interne, utilisé par l'analyste pour consigner les informations sur l'échantillon, la méthode d'analyse, les calculs et les résultats. Elle est complétée par les données brutes obtenues en cours d'analyse.

Utilité

- 15.2 La fiche d'analyse renferme les preuves justificatives:
 - confirmant que l'échantillon a été examiné conformément aux exigences; ou
 - étayant un résultat hors spécifications (voir troisième partie, sections 18.1-18.3).

Utilisation

- 15.3 On utilise en général une fiche d'analyse séparée pour chaque échantillon ou groupe d'échantillons numéroté.
- 15.4 Les fiches d'analyses provenant de différentes unités pour un même échantillon doivent être réunies.

Contenu

- 15.5 La fiche d'analyse doit fournir les informations suivantes:
 - a) le numéro d'enregistrement de l'échantillon (voir troisième partie, section 14.9);
 - b) la numérotation des pages, avec le nombre total de pages (annexes comprises);
 - c) la date de la demande d'analyse;
 - d) la date à laquelle l'analyse a été commencée et celle à laquelle elle a été terminée;
 - e) le nom et la signature de l'analyste;
 - f) une description de l'échantillon reçu;
 - g) les références aux spécifications et une description complète des méthodes d'analyse de l'échantillon, sans omettre les limites;
 - h) l'identification du matériel d'analyse utilisé (voir deuxième partie, section 12.1);
 - i) le numéro d'identification de toute substance de référence utilisée (voir deuxième partie,

- section 11.5);
- j) s'il y a lieu, les résultats de l'essai de conformité du système;
 - k) l'identification des réactifs et solvants utilisés;
 - l) les résultats obtenus;
 - m) l'interprétation des résultats et les conclusions finales (l'échantillon est-il conforme ou non aux spécifications), approuvées et signées par le superviseur;
 - n) toutes les observations complémentaires, par exemple des informations à usage interne (voir troisième partie, section 17.1), ou des notes détaillées sur les spécifications retenues et les méthodes d'évaluation employées (voir troisième partie, section 15.9), ou tout écart par rapport à la méthode prescrite, qui doit être approuvée et notifiée, ou encore si et quand des fractions d'échantillon ont été transmises à d'autres unités pour des analyses particulières et la date à laquelle les résultats ont été reçus.
- 15.6 Toutes les valeurs obtenues pour chaque essai, y compris les résultats des blancs, doivent être immédiatement inscrites sur la fiche d'analyse et toutes les données graphiques, qu'elles soient obtenues à partir d'enregistreurs ou reportées à la main, doivent être jointes ou pouvoir être retrouvées dans un fichier ou document électronique où elles sont disponibles.
- 15.7 Une fois remplie, la fiche d'analyse est signée par le ou les analystes responsables, puis vérifiée, approuvée et signée par le superviseur.
- 15.8 Si une erreur est faite dans une fiche d'analyse ou s'il faut modifier des données ou du texte, les anciennes informations doivent être biffées en les rayant d'un seul trait (elles ne doivent être ni effacées, ni rendues illisibles) et les nouvelles informations inscrites à côté. La personne procédant à ces modifications doit les signer et inscrire la date à laquelle elles sont faites. Le motif du changement doit aussi être indiqué sur la fiche d'analyse (des procédures adaptées doivent être en place pour la modification des fiches électroniques).

Choix des spécifications à utiliser

- 15.9 Les spécifications nécessaires pour évaluer l'échantillon peuvent se trouver dans la demande d'analyse ou le dossier principal de production. En l'absence d'instructions précises, on peut utiliser la spécification figurant dans une pharmacopée nationale officielle ou, à défaut, la spécification officiellement approuvée par le fabricant ou toute autre spécification reconnue au plan national. Si aucune méthode adaptée n'est disponible:
- a) la spécification figurant dans l'autorisation de mise sur le marché ou la licence du produit peut être demandée auprès du titulaire de l'autorisation ou du fabricant et vérifiée par le laboratoire;
 - b) les exigences peuvent être fixées par le laboratoire lui-même sur la base des informations publiées et toute méthode employée doit être validée par le laboratoire d'analyse (voir troisième partie, section 16).
- 15.10 Pour les spécifications officielles, la version en vigueur de la pharmacopée applicable doit être disponible.

Archivage

- 15.11 La fiche d'analyse doit être conservée à l'abri avec toutes les pièces jointes, dont les calculs et les enregistrements des appareils.

16. Validation des méthodes d'analyse

- 16.1 Toutes les méthodes d'analyses mises en œuvre doivent convenir à l'utilisation recherchée, ce que démontre la validation (24). Celle-ci sert aussi à établir les critères d'acceptation pour les essais de conformité du système, utilisés ensuite pour vérifier la méthode analytique avant l'analyse.
- 16.2 La validation doit se faire selon un protocole de validation couvrant les paramètres de performances analytiques à vérifier pour les divers types de méthodes analytiques. Le Tableau 1 donne une liste des paramètres typiques à étudier (dans la phase de mise au point d'une méthode analytique, la robustesse doit également être envisagée, c'est-à-dire la capacité de la méthode à donner des résultats d'une exactitude et d'une précision acceptables dans des conditions variées). Les résultats doivent être documentés dans le rapport de validation.

Tableau 1

Paramètres à étudier pendant la validation des méthodes analytiques

Type de méthode analytique	Identification	Impuretés		Dosage • Dissolution (mesurage seulement) • teneur/activité
		Tests quantitatifs	Tests limites	
Caractéristiques				
Exactitude	–	+	–	+
Fidélité				
Répétabilité	–	+	–	+
Précision intermédiaire ^a	–	+	–	+
Spécificité	+	+	+	+
Limite de détection	–	– ^b	+	–
Limite de quantification	–	+	–	–
Linéarité	–	+	–	+
Gamme	–	+	–	+

– Paramètre qui n'est pas évalué normalement; + paramètre à évaluer normalement.

^a Dans les cas où une étude de reproductibilité a été faite, la précision intermédiaire n'est pas nécessaire.

^b Parfois nécessaire dans certains cas.

- 16.3 On considère que les méthodes de la pharmacopée sont validées pour l'usage voulu telles que prescrites dans la ou les monographies. Toutefois, le laboratoire doit aussi confirmer que, par exemple, pour un produit pharmaceutique fini (PPF) particulier examiné pour la première fois, aucune interférence n'apparaît du fait des excipients présents ou que, pour un PAP, les impuretés provenant d'une nouvelle voie de synthèse sont suffisamment différenciées. Si la méthode de la pharmacopée est adaptée à un autre usage, elle doit alors être validée pour une telle utilisation afin de démontrer qu'elle est adaptée au but qui lui est assigné.
- 16.4 Les essais de conformité du système font partie intégrante de nombreuses méthodes analytiques. Ils se fondent sur le fait que le matériel, l'électronique, les opérations analytiques et les échantillons à analyser contribuent au système. La nature des essais de conformité du système à mettre en œuvre dépend du type de méthode utilisée. Ces essais sont utilisés pour la vérification des méthodes de la pharmacopée ou des méthodes analytiques validées et doivent être réalisés avant l'analyse. Dans la mesure où les critères de conformité du système sont satisfaits, on considère que la méthode ou la procédure convient bien à l'usage auquel elle est destinée.

N.B.: si on analyse un grand nombre d'échantillons en série, des essais appropriés de conformité du système doivent être effectués pendant toute la série pour apporter la preuve que la méthode donne des résultats satisfaisants.

concentration pourra être demandée, auquel cas il faut également mentionner l'estimation de l'incertitude.

18.10 On peut estimer l'incertitude de mesure de différentes manières, par exemple:

- a) en préparant un bilan d'incertitudes pour chaque élément d'incertitude repéré dans une méthode analytique (approche ascendante);
- b) à partir des données de la validation et des cartes de contrôle (29);
- c) à partir des données obtenues avec les tests de performance ou les essais collaboratifs (approche descendante).

N.B.: diverses directives donnent davantage de détails à ce sujet (9, 10, 30, 31, 32).

Contenu du rapport d'analyse

18.11 Il doit fournir les renseignements suivants:

- a) le numéro d'enregistrement de l'échantillon au laboratoire;
- b) le numéro du rapport donné par le laboratoire;
- c) le nom et l'adresse du laboratoire analysant l'échantillon;
- d) le nom et l'adresse du demandeur de l'analyse;
- e) le nom, la description et le numéro de lot de l'échantillon, le cas échéant;
- f) une introduction donnant le contexte et la finalité de l'investigation;
- g) une référence aux spécifications utilisées pour analyser l'échantillon ou une description détaillée des méthodes employées (échantillon pour une analyse d'investigation), avec les limites;
- h) les résultats de tous les tests effectués ou les résultats numériques avec l'écart type pour tous les tests effectués (selon le cas);
- i) une discussion des résultats obtenus;
- j) une conclusion établissant si le ou les échantillons s'inscrivent ou non dans les limites fixées par les spécifications utilisées ou, pour un échantillon analysé à des fins d'investigation, la ou les substances ou composants identifiés;
- k) la date d'exécution et d'achèvement des tests;
- l) la signature du chef de laboratoire ou d'une personne habilitée;
- m) le nom et l'adresse du fabricant d'origine et, le cas échéant, du reconditionneur et/ou du négociant;
- n) la conformité (ou la non-conformité) du ou des échantillons aux normes;
- o) la date de réception de l'échantillon;
- p) la date de péremption ou la date de retest;
- q) une déclaration indiquant qu'il est interdit de reproduire le rapport d'analyse, dans son intégralité ou en partie, sans l'autorisation du laboratoire.

19. Certificat d'analyse

19.1 On prépare un certificat d'analyse pour chaque lot d'une substance ou d'un produit et il donne en général les informations suivantes:

- a) le numéro d'enregistrement de l'échantillon;
- b) la date de réception;
- c) le nom et l'adresse du laboratoire analysant l'échantillon;
- d) le nom et l'adresse du demandeur de l'analyse;
- e) le nom, la description et le numéro de lot de l'échantillon, le cas échéant;
- f) le nom et l'adresse du fabricant d'origine et, le cas échéant, ceux du reconditionneur et/ou du négociant;
- g) la référence de la spécification utilisée pour l'analyse de l'échantillon;
- h) les résultats de tous les tests effectués (moyennes et écart type, le cas échéant) avec les limites autorisées;
- i) une conclusion établissant si, oui ou non, l'échantillon se trouvait dans les limites fixées par la spécification;
- j) la date de péremption ou la date de retest, le cas échéant;
- k) la date à laquelle les tests ont été achevés;
- l) la signature du responsable du laboratoire ou d'une personne habilitée.

N.B.: le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques a adopté à sa trente-sixième réunion une directive sur le certificat d'analyse modèle (*Guideline on model certificate of analysis*) (3).

20. Conservation des échantillons

20.1 Les échantillons doivent être conservés conformément aux prescriptions de la législation ou du demandeur de l'analyse. L'échantillon doit être conservé en quantité suffisante pour permettre de refaire au moins deux fois les analyses. L'échantillon doit être conservé dans son emballage définitif.

Quatrième partie. Sécurité

21. Règles générales

- 21.1 Les instructions générales et particulières relatives à la sécurité et conformes au risque identifié doivent être à la disposition de chaque membre du personnel et complétées régulièrement comme il convient (instructions écrites, affiches, supports audiovisuels, par exemple, et parfois séminaires).
- 21.2 Les règles générales de la sécurité au travail, conformes à la réglementation nationale et aux procédures, comprennent normalement:

- a) la mise à disposition des fiches de sécurité pour le personnel avant l'exécution des analyses;
 - b) l'interdiction de fumer, de manger et de boire dans le laboratoire;
 - c) une bonne connaissance, par le personnel, de l'utilisation du matériel de lutte contre les incendies, extincteurs, couvertures, masques à gaz, etc.;
 - d) le port de blouses de laboratoire ou d'autres vêtements protecteurs, y compris de protections oculaires;
 - e) les précautions particulières qui conviennent pour la manipulation, par exemple, des substances très actives, infectieuses ou volatiles;
 - f) la manipulation des échantillons très toxiques et/ou génotoxiques dans une installation spécialement conçue à cet effet pour éviter le risque de contamination;
 - g) l'étiquetage complet de tous les récipients de produits chimiques comprenant des mises en garde bien visibles («Poison», «Inflammable», «Produit radioactif», etc.) à chaque fois que nécessaire;
 - h) l'isolement électrique suffisant et des systèmes anti-étincelle pour tout le câblage et le matériel électrique, y compris les réfrigérateurs;
 - i) l'observation des règles de sécurité lors de la manipulation des bonbonnes de gaz comprimé et la bonne connaissance, par le personnel, des codes couleurs d'identification;
 - j) la nécessité, bien présente à l'esprit du personnel, d'éviter de travailler seul dans le laboratoire;
 - k) la fourniture du matériel de premiers secours et la formation du personnel aux techniques de premiers secours, aux soins d'urgence et à l'utilisation des antidotes.
- 21.3 Des vêtements protecteurs doivent être disponibles, notamment des protections oculaires, des masques et des gants. Des douches de sécurité doivent être installées. On utilisera des poires en caoutchouc sur les pipettes et les siphons manuels. Le personnel doit savoir manipuler en toute sécurité la verrerie de laboratoire, les réactifs corrosifs et les solvants, et plus particulièrement savoir utiliser les collecteurs ou conteneurs de sécurité pour éviter tout déversement accidentel. On fera des mises en garde et on donnera des instructions et précautions d'utilisation lorsque le travail implique des réactions violentes, incontrôlables ou dangereuses, dues à la manipulation de réactifs spécifiques (par exemple le mélange d'eau et d'acides, d'acétone-chloroforme et d'ammoniaque), de produits inflammables, d'agents oxydants ou radioactifs et, surtout, de produits biologiques, comme des agents infectieux. On utilisera des solvants sans peroxyde. Le personnel doit connaître les méthodes pour éliminer sans danger les produits indésirables corrosifs ou dangereux, en les neutralisant ou en les désactivant, ainsi que l'élimination complète et sans danger du mercure et de ses sels.
- 21.4 Les produits toxiques ou dangereux doivent être signalés et étiquetés correctement, mais aucun autre produit chimique ou biologique ne doit être considéré à priori comme sûr. Il faut éviter tout contact inutile avec des réactifs, en particulier les solvants et leurs vapeurs. L'utilisation de produits cancérigènes et mutagènes connus doit être limitée ou totalement exclue si la réglementation nationale l'exige. Le remplacement des solvants et réactifs toxiques par des produits moins toxiques ou la limitation de leur utilisation doit toujours être l'objectif, en particulier lorsqu'on met au point de nouvelles techniques.

Références bibliographiques

1. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, 2nd updated edition. Good manufacturing practices and inspection.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007.
2. Organisation internationale de normalisation. *Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais.* ISO/IEC 17025: 2005.
3. Model certificate of analysis. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002, annexe 10 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 902).
4. Vocabulaire international de métrologie – Concepts fondamentaux et généraux et termes associés. *VIM 3^e édition, Comité commun pour les guides en métrologie (JCGM) 200: 2008* (http://www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM_200_2008.pdf).
5. *Guidance for industry – Investigating out-of-specification test results for pharmaceutical production.* US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October 2006 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070287.pdf>).
6. Guidelines for inspection of drug distribution channels. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999, annexe 6 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 885).
7. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999, annexe 5 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 885).
8. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007, annexe 6 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 943).
9. Organisation internationale de Normalisation. *Lignes directrices relatives à l'utilisation d'estimations de la répétabilité, de la reproductibilité et de la justesse dans l'évaluation de l'incertitude de mesure. 2004 (ISO Guide 21748).*
10. Organisation internationale de Normalisation/Commission électrotechnique internationale. *Incertitude de mesure – Partie 3: Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure (GUM: 1995) 2008 (ISO/IEC Guide 98-3).*
11. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Qualification of systems and equipment. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006, annexe 4, appendice 6 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 937).
12. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Validation of computerized systems. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006, annexe 4, appendice 5 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 937).
13. Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides: Validation of laboratory computerized systems. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2005.
14. Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides: *Electronic data archiving.*

- International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2007.
15. *Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11): Electronic records; electronic signatures.* US Food and Drug Administration. The current status of 21 CFR Part 11 Guidance is located under Regulations and Guidance at: <http://www.fda.gov/cder/gmp/index.htm> - see background: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03-4312.pdf>.
 16. Computerized systems. In: *The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 4. Good manufacturing practice (GMP) guidelines.* Annex 11 (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx11en.pdf>).
 17. Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments du Conseil de l'Europe, Documents sur l'assurance qualité: PA/PH/OMCL (08) 69 3R – *Validation of computerised systems – core document* (http://www.edqm.eu/site/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Documentpdf-en-8390-2.html) and its annexes:
 - PA/PH/OMCL (08) 87 2R – Annex 1: Validation of computerised calculation systems: example of validation of in-house software (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculationpdf-en-8391-2.html),
 - PA/PH/OMCL (08) 88 R – Annex 2: Validation of Databases (DB), Laboratory Information Management Systems (LIMS) and Electronic Laboratory Notebooks (ELN) (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_pdf-en-8392-2.html),
 - PA/PH/OMCL (08) 89 R – Annex 3: Validation of computers as part of test equipment (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tespdf-en-8393-2.html).
 18. *Lignes directrices pour les bonnes pratiques de laboratoire et lignes directrices pour les essais de produits chimiques.* Organisation de Coopération et de Développement économiques (OCDE), Direction de l'Environnement, Sécurité des Produits chimiques. (http://www.oecd.org/document/63/0,3343,en_2649_34381_2346175_1_1_1_1,00.html).
 19. *La Pharmacopée internationale.* Quatrième édition (avec premier supplément, en anglais seulement). Vol. 2. Methods of analysis. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (<http://www.who.int/phint>).
 20. Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments du Conseil de l'Europe, Documents sur l'assurance qualité:
 - PA/PH/OMCL (08) 73 – Qualification of equipment (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Qualification_of_equipment_core_document.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 17 DEF – Annex 1: Qualification of HPLC equipment (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_1_Qualification_of_HPLC_Equipment.pdf),
 - PA/PH/OMCL (06) 86 DEF – Annex 2: Qualification of GC equipment (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_2_Qualification_of_GC_equipment.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 11 DEF CORR – Annex 3: Qualification of UV-visible spectrophotometers (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_3_Qualification_of_UV_Visible_spectrophotometers.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 12 DEF CORR - Annex 4: Qualification of IR spectrophotometers (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_4_Qualification_of_IR_spectrophotometers.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 108 3R – Annex 5: Qualification of automatic titrators (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_5_Qualification_of_Automatic_Titrators.pdf).
 21. *US Pharmacopeia*, 32nd ed. General chapters: <1058> Analytical instrument qualification. Rockville, MD, 2009.
 22. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005, annexe 4 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 929).
 23. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. In: *WHO*

- Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-third report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009, annexe 2 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 953).
24. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Analytical method validation. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006, annexe 4, appendice 4 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 937).
 25. Guideline of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q2(R1): Validation of analytical procedures: text and methodology (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>).
 26. Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments du Conseil de l'Europe, Documents sur l'assurance qualité: PA/PH/OMCL (05) 47 DEF – Validation of analytical procedures (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Analytical_Procedures.pdf).
 27. *The US Pharmacopeia, 32nd ed.* General chapters: <1225> Validation of compendial procedures and <1226> Verification of compendial procedures. Rockville, MD, 2009.
 28. Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments du Conseil de l'Europe, Documents sur l'assurance qualité: PA/PH/OMCL (07) 28 DEF CORR – Evaluation and reporting of results (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Evaluation_Reporting_of_Results.pdf).
 29. *Cartes de contrôle de Shewhart.* Organisation internationale de normalisation, 1991 (ISO 8258).
 30. Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments du Conseil de l'Europe, Documents sur l'assurance qualité:
 - PA/PH/OMCL (05) 49 DEF CORR – Uncertainty of measurement – Part 1: General OMCL policy for implementation of measurement uncertainty in compliance testing (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_I_Compliance_testing.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 106 DEF – Uncertainty of measurement – Part 2: OMCL policy on the estimation and application of uncertainty in analytical measurement (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_II_Other_than_compliance_testing.pdf).
 31. EURACHEM/Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guides. *Quantifying uncertainty in analytical measurement, 2nd ed*, EURACHEM/CITAC, 2000.
 32. EURACHEM/Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guides. *Use of uncertainty information in compliance assessment*, EURACHEM/CITAC, 2007 (<http://www.measurementuncertainty.org/>).

Appendice

Matériel nécessaire à des laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique de premier niveau et de taille moyenne

Le tableau ci-après donne une liste du matériel considéré par le Comité comme suffisant pour un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique de premier niveau ou de taille moyenne. Dans le cas des laboratoires de taille moyenne, des sections spéciales ont été incluses pour les services de microbiologie et les services de pharmacognosie/phytochimie. Pour un laboratoire de premier niveau analysant des produits de phytothérapie, le tableau précise le matériel supplémentaire préconisé.

Cette liste ne représente pas des normes à satisfaire pour respecter les présentes lignes directrices. Les ANRP ou les laboratoires souhaitant faire des analyses pharmaceutiques pourront étudier la liste qui suit au moment d'établir ou de renforcer leurs installations d'analyse. Pour des raisons budgétaires, il est nécessaire, en dehors du coût du matériel, de tenir compte des dépenses en produits de référence, réactifs, solvants, verrerie, autres articles de laboratoire et personnel. L'expérience a montré que pour assurer la pérennité d'un laboratoire, il faut prévoir une marge de 10 à 15 % par an des dépenses en achats de matériel pour couvrir les coûts d'entretien.

Tableau

Matériel nécessaire à des laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique de premier niveau et de taille moyenne

Laboratoire de premier niveau	
<i>Matériel et instruments principaux</i>	<i>Quantité</i>
Balance à plateau supérieur	1
Balance analytique (1/100 ^e de milligramme)	1 ou 2
Appareil pour points de fusion	1
pH-mètre (avec différentes électrodes)	1
Microscope	1
Polarimètre	1
Appareil de chromatographie liquide haute performance (CLHP) avec détecteur d'UV	2
Spectrophotomètre UV/visible	1
Spectrophotomètre infrarouge avec presse à pastilles	1
Appareil de Karl Fischer (détermination semi-micro-volumétrique de l'eau)	1
Mortier en agate avec pilon	1
Appareil de chromatographie sur couche mince	1
«Spotter» pour chromatographie sur couche mince	1
Chambres de développement	6 + 1 ^a
Atomiseurs	6
Lampe UV	1
Appareillage pour essai de désagrégation (1 panier pour 6 comprimés)	1
Appareil de dissolution	1
Appareil d'extraction Soxhlet (60 ml)	3 + 1 ^a
«Palmer» (micromètre)	1
Pycnomètre	2
Burettes/pipettes (10 ml et 25 ml/1, 2, 5, 10, 20, 25, 50 ml)	3 de chaque
Dessiccateur	1 + 1 ^a
Centrifugeuse (de table, rotor à 4 positions)	1
Bain-marie (20 litres)	1
Plaques chauffantes avec agitateurs magnétiques	3
Pompe à vide (rotative, à huile)	1
Étuve de séchage (60 litres)	1
Étuve à vide (17 litres)	1
Four à moufle	1

Laboratoire de premier niveau (suite)	
Réfrigérateur (antidéflagration)	1
Appareil de distillation de l'eau (8 litres/heure)	1
Dé-ioniseur d'eau (10 litres/heure)	1
Déshumidificateur (s'il est nécessaire)	1
Hotte de laboratoire	1
Matériel facultatif	
Microbalance analytique	1
Photomètre de flammes (avec compresseur d'air)	1
Réfractomètre	1
Viscosimètre	1
Agitateur-mélangeur Vortex	1
Agitateur oscillant («wrist-action»)	1
Rince-pipettes	1
Bain-marie à température constante	1
Laveur à ultrasons (5 litres)	1
Laboratoire de taille moyenne	
Matériel et instruments principaux	Quantité
Balance à plateau supérieur	1 ou 2
Balance analytique (1/100 ^e de mg)	2
Microbalance analytique	1
Microscopes	1 ou 2
Appareil de chromatographie sur couche mince	1
«Multispotter» pour chromatographie sur couche mince	1
Chambres de développement	6
Atomiseurs	6
Lampe UV	1
Titrimètre potentiométrique	1
Micro-matériel de Kjeldahl (avec fioles à bouchon)	1
Appareils d'extraction Soxhlet (60 ml)	3
Pycnomètres	2
Burettes/pipettes (10 ml et 25 ml/1, 2, 5, 10, 20, 25, 50 ml)	6 de chaque
«Palmer» (micromètre)	1
Chauffe-ballons (différentes tailles: 50, 200 et 2000 ml)	6
Tamis (différentes tailles)	1 jeu
Centrifugeuse (modèle au sol)	1
Agitateur oscillant («wrist-action»)	1
Agitateurs-mélangeurs Vortex	2
Bain-marie (électrique, 20 litres)	2 ou 3
Plaques chauffantes avec agitateurs magnétiques	3 ou 4
Pompes à vide (rotative, à huile)	2
Évaporateur sous vide, rotatif	1
Étuves de séchage (60 litres)	2 ou 3
Four à moufle (23 litres)	1
Étuve à vide (17 litres)	1
Dessiccateurs	2
Réfrigérateur (antidéflagration)	2
Congélateur	1
Laveurs à ultrasons (5 litres)	2
Autolaveur pour verrerie de laboratoire	1
Appareil de distillation de l'eau (8 litres/heure)	1
Dé-ioniseur d'eau (10 litres/heure)	1
Hottes de laboratoire	2

Laboratoire de taille moyenne (suite)	
Autolaveur pour la verrerie de laboratoire	1
Matériel destiné à un service de pharmacognosie/phytochimie	
Concasseur/broyeur (pour la préparation des échantillons de matières végétales)	1
Balance à plateau supérieur	1
Tamis	1 jeu
Microscope ^b	1
Appareils d'extraction Soxhlet	2 ou 3
Bain-marie	1
Chauffe-ballons	1 ou 2
Plaques chauffantes avec agitateurs magnétiques	2
Appareil de chromatographie sur couche mince	1 ou 2
Chambres de développement	3 ou 4
Dessiccateurs	2
Appareil à vide avec système rotatif	1
Appareil de distillation	1
Percolateurs coniques	2 ou 3
Appareil pour le dosage de l'eau par distillation azéotropique ^b	1
Appareil de détermination des huiles essentielles ^b	1
Appareil pour l'essai limite de l'arsenic ^c	1

^a Nécessaire dans le cas où l'on analyse aussi des produits de phytothérapie.

^b *Quality control methods for medicinal plant materials*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998.

^c *WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006.

Résumé

Les industries pharmaceutiques sont très encadrées d'un point de vue réglementaire et doivent fabriquer des médicaments de qualité du fait qu'ils soient destinés à la santé publique. Pour cela, de nombreux référentiels et guidelines (ISO 9001, ICH Q10...) permettent la mise en place d'un système qualité pharmaceutique. Aux vues des évolutions de la réglementation, et du contexte économique, il est nécessaire pour les industries pharmaceutiques de développer une démarche d'amélioration continue. Afin de mettre en œuvre cette démarche, la pratique d'audits doit être mise en place.

Notre travail consiste à établir un support sous forme d'une grille qui aide un auditeur dans l'inspection d'un laboratoire de contrôle d'une usine pharmaceutique.

Mots clés : Audit, grille d'audit, laboratoire, contrôle, qualité.

Abstract

The pharmaceutical industries are very supervised from a regulatory point of view and must manufacture quality drugs because they are intended for public health. For this, numerous standards and guidelines (ISO 9001, ICH Q10, etc.) allow the establishment of a pharmaceutical quality system. In view of regulatory changes and the economic context, it is necessary for the pharmaceutical industries to develop a continuous improvement process. In order to implement this approach, the practice of audits must be put in place.

Our job is to establish a support in the form of a grid which helps an auditor in the inspection of a control laboratory of a pharmaceutical plant.

Keywords: Audit, audit grid, Laboratory, control, quality,