

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE DE BLIDA 1
Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL
En Génie des Procédés
Spécialité : Pharmacie Industrielle

Etude d'une approche de gestion du système assurance qualité

Etudié par

BRAKNI Naila

Dirigé par

Mr CHERIET. N

Promotion 2016/2017

ملخص

يستند نظام إدارة الجودة الموصى به في المخابرات الصيدلانية على مفاهيم ذات معايير أوروبية في الجزائر، تسمح بمتابعة العملية الإنتاجية للشركة ومرآحل تطورها من جهة، وتضمن الرقابة الدائمة على نشاطاتها مراعاة للشروط التنظيمية من جهة أخرى. تهدف هذه المذكرة إلى تقديم مقارنة جديدة لإدارة نظام ضمان الجودة في مخبر بيوفارم عن طريق تطوير دليل للجودة يضم وصفا لنظام الإدارة هذا، الذي من شأنه ضمان نوعية الأداء والمنتجات المصنعة في مخبر بيوفارم. تقدم هذه المذكرة في الجزء الأول خلفية عن طريقة ضمان الجودة، تقدم في الباب الثاني شرحا لكيفية إنشاء نظام إدارة الجودة، أما الجزء الثالث فيختص بالجزء التطبيقي لهذا النظام. سيتحمل قسم ضمان الجودة مسؤولية مراجعة وفحص دليل الجودة هذا ويمكن حتى الموافقة عليه من طرف الإدارة.

ABSTRACT

The quality management system recommended in pharmaceutical laboratories is built upon/follows European standards in Algeria EN ISO 9000v2008, which allows us to usher the company throughout its development and production journey. It also ensures a permanent control over its activities in order to meet regulatory requirements.

This research paper aims at presenting a new approach to quality insurance management system of Biopharm laboratory. Mainly through developing a quality manual, which describes this management system implemented to insure the high quality products and the high performance of different tasks in this laboratory.

This research paper consists of three chapters. The first chapter provides an explication of the quality approach. The second chapter involves the establishment/implementation of the quality management system. The third and the last chapter includes an operational performance report of this system.

The quality manual will be subject to the liability of the insurance department and probably the directorate will approve it.

RESUME

Le Système de Management de la Qualité exigé dans les laboratoires pharmaceutiques est basé sur les concepts des normes européennes en Algérie EN ISO 9000v2008 qui permettra d'accompagner l'entreprise tout au long de son développement et sa production et d'assurer en permanence une maîtrise de ses activités afin de répondre aux exigences réglementaires.

L'objectif de ce mémoire est d'apporter une nouvelle approche de gestion du système assurance qualité (AQ) dans le laboratoire Biopharm à travers l'élaboration d'un manuel qualité qui décrit ce système de gestion mis en place pour assurer la qualité des activités et des produits fabriqués dans ce laboratoire.

Ce mémoire permettra tout d'abord dans une première partie d'expliquer le contexte autour de la démarche qualité. Une seconde partie concernera la mise en place du système de management de la Qualité. Une dernière partie montrera la construction opérationnelle de ce système. Le manuel qualité sera soumis à la responsabilité du département d'assurance qualité pour vérification et probablement approbation par la direction.

REMERCIEMENTS

Louanges à Allah seigneur des mondes

Et que la paix soit sur Mohammad le dernier de ses messagers.

Je tiens à remercier mon promoteur, Mr Cheriet Nabil, je suis honorée que vous ayez accepté de me superviser pour ce travail. Je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir guidé, conseillé et suivi tout au long de ce projet ;

Je remercie également les autres membres du jury d'avoir accepté de bien vouloir me consacrer du temps pour juger et évaluer mon travail ;

Je tiens aussi à remercier mon encadreur Mme Chanez Bairi et l'ensemble du personnel de Biopharm, pour leur soutien et leurs conseils qui m'ont permis de découvrir et de mieux comprendre le monde de l'industrie pharmaceutique en générale et le domaine de la qualité dans sa globalité ;

Mes remerciements s'adressent également à ma famille pour leur soutien inconditionnel, qui avec cette question récurrente « quand est-ce que tu le soutiens ce mémoire ? » m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final ;

Enfin, je n'oserai oublier de remercier tout le corps professoral de notre établissement, pour le travail énorme qu'il effectue pour nous créer les conditions les plus favorables pour le déroulement de nos études ;

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, mes sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences, la réalisation de ce mémoire.

TABLE DES MATIERES

➤ INTRODUCTION	1
➤ CHAPITRE 1 : COMPRENDRE LA PLACE DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.	3
1. L'industrie pharmaceutique et le médicament.	3
2. La qualité pharmaceutique, un concept, un devoir, une culture d'entreprise.	4
2.1. Histoire	4
2.2. Dates importantes	5
2.3. Définition du terme qualité.	6
3. Principe de l'amélioration continue (La démarche Qualité).	6
➤ CHAPITRE 2 : LE SYSTEME DE MANAGEMENT QUALITE	11
1. Management qualité	11
1.1. L'assurance Qualité et sa démarche	11
1.2. Exigences générales (Objectifs Qualité)	14
1.3. Planification du Système Assurance Qualité	14
2. Système Qualité pharmaceutique selon les BPF	15
2.1. Les BPF	15
2.2. Les Normes ISO	15
2.3. Principe du système qualité pharmaceutique	17
2.4. Rôle du système qualité pharmaceutique	20
3. Le Manuel Qualité	26
3.1. Définition du Manuel Qualité	26
3.2. Normes qui exigent le Manuel Qualité	26
3.3. Description du Manuel Qualité	27
3.4. Contenu du Manuel Qualité	27
➤ CHAPITRE 3 : NOUVELLE APPROCHE DU MANUEL QUALITE	28
1. Problématique	28
2. Outils et méthode de travail	28
3. Résultats réalisés	29
3.1. Le manuel qualité de BIOPHARM	29
3.1.1. Présentation de l'entreprise	31
3.1.2. Caractéristiques du document « Manuel Qualité »	34
4. Système de gestion de la qualité	37
4.1. Les processus de Biopharm	37
4.2. Gestion de la documentation	40
5. Responsabilités	45
5.1. Responsabilités de la direction	45
5.1.1. Engagement de la direction	45
5.1.2. Politique de la qualité de Biopharm	47

5.1.3. Structure du plan qualité	47
5.1.4. Gestion des ressources	49
5.1.5. Communication interne	50
5.2. Responsabilités du personnel	50
6. Gestion des ressources	52
6.1. Ressources humaines	52
6.2. Parc équipement / matériel	54
6.3. Environnement de travail	54
7. Production et contrôle des processus	54
7.1. Qualification	55
7.2. Validation	55
7.3. Planification	56
7.4. Fabrication	57
7.5. Libération des produits	63
8. Mesure, analyse & amélioration	64
8.1. Auto-inspections (Audit Interne)	64
8.2. Système de monitoring de la performance du procès et la qualité du produit	66
8.3. Système CAPA	66
8.3.1. Actions correctives et préventives	66
8.4. Système de gestion des changements	68
8.4.1. Change contrôle	68
➤ CONCLUSION	71
➤ ANNEXES	72
➤ BIBLIOGRAPHIE	74

LISTE DES ABREVIATIONS

Lettre	Abréviation	Signification
A	Appro	Approvisionnement
	AD	Actions de déviation
	AMM	Autorisation de mise sur le marché
	AFNOR	Association française de normalisation
	AQ	Assurance qualité
	AFAQ	Agence française pour l'assurance de la qualité
	ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
	AQP	Assurance qualité pharmaceutique
	AC	Article de conditionnement
B	BPF	Bonnes pratiques de fabrication
	BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
	BPD	Bonnes pratiques de distribution
	BIND	Biopharm industrie
C	CC	Change Contrôle
	CoA	Certificat d'Analyse
	COFRAC	Comité français d'accréditation
	CAPA	Corrective action préventive action
	CdC	Cahier des charges
	CQ	Contrôle qualité
	D	DF
DT		Directeur technique
DMR		Device master records
E		EQM
	ENR	Enregistrements
F	FORM	Formulaire
G	GRH	Gestion des ressources humaines
	GPAO	Gestion de la production assistée par ordinateur
	GMP-EU	Good Manufacturing Practices Européennes
	GMP	Good Manufacturing Practices
	GED	Gestion Electronique Des Documents
	FORM	Formulaire
	H	HSE
HAS		Haute Autorité de Santé
HHI		Human Health Information
I	ICH	Conférences internationales d'harmonisation
	ISO	International Organisation for Standardisation
L	LAB	Laboratoire
	LCQ	Laboratoire contrôle Qualité
	LIMS	Système de gestion de l'information du laboratoire
	LD	Laboratoire de Développement
	MQ	Manuel Qualité
	MP	Matière Première
	MO	Mode Opérateur
	N	NF
NC		Non-Conformité
NA		Non Applicable
NP		Nouveaux Produits

O	OR	Ordonnancement
	OOS	Out Of Specification (Gestion des hors spécifications)
	OF	Ordre de Fabrication
	ORG	Organisationnel
P	PM	Processus de Management
	PR	Processus de Réalisation
	PS	Processus de Soutien
	PROC	Procédure
	PDV	Plan Directeur de Validation
	PROD	Production
	PD	Plan directeur
	PDCA	Plan Do Check Act
	PF	Produit Fini
	PSF	Produit Semi Fini
	Q	QI
QO		Qualification Opérationnelle
QP		Qualification de Performance
QC		Qualification de Conditionnement
R	REP	Répertoire
	RMQ	Responsable du Système de Management Qualité
	R&D	Recherche et Développement
	RAQ	Responsable Assurance Qualité
S	SMQ	Système de Management de la Qualité
	SAQ	Système d'Assurance Qualité
	SPEC	Spécification
V	VMP	Validation Master Plan

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Qualité et Satisfaction Globale (Interaction Client / Entreprise)	6
Figure 2 : Qualité et Coûts, définition de la qualité optimum	7
Figure 3 : Impact de la concurrence sur la Qualité	8
Figure 4 : Schématisation d'un cycle PDCA	9
Figure 5 : Interaction Intérêt de l'entreprise/ Intérêt du client : Balance Qualité – Rentabilité	10
Figure 6 : Schéma d'un système de Management Qualité	11
Figure 7 : Structure de l'Assurance Qualité des médicaments	13
Figure 8 : Eléments d'Assurance Qualité pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques.	13
Figure 9 : Simplification de la famille des normes ISO 9000	16
Figure 10 : Principes de l'Assurance Qualité pharmaceutique	18
Figure 11 : La structure du département d'Assurance Qualité	19
Figure 12 : Organigramme général de Biopharm	33
Figure 13 : Domaine d'application du système qualité à Biopharm	36
Figure 14 : Cartographie de Biopharm	38
Figure 15 : Processus de gestion documentaire	40
Figure 16 : Cartouche type de document qualité	41
Figure 17 : Double pyramide de la gestion documentaire	42
Figure 18 : Synoptique de la gestion d'un document	44
Figure 19 : Schéma illustrant la revue de direction.	46
Figure 20 : Les points stratégiques de communication Qualité dans une entreprise	50
Figure 21 : Processus de la gestion des ressources humaines	53
Figure 22 : Cycle de formation	53
Figure 23 : La qualité des produits pharmaceutiques à travers les étapes de leur cycle de vie	54
Figure 24 : Les étapes de la qualification	55
Figure 25 : Les processus de validation	56
Figure 26 : Processus de production	57

Figure 27 : Processus du contrôle qualité	59
Figure 28 : Procédures d'achat de BIOPHARM	60
Figure 29 : Logigramme de procédure de maîtrise des non conformités	61
Figure 30 : Procédure de réception	62
Figure 31 : Flux des dossiers après production	64
Figure 32 : Logigramme récapitulatif de la méthodologie de l'audit dans le SMQ	65
Figure 33 : Processus de Change control	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Dates importantes	5
Tableau 2 : Matrice d'interactions entre les processus	39
Tableau 3 : Planification de la démarche qualité	48
Tableau 4 : Application de l'action corrective / action préventive tout au long du cycle de vie du produit	68
Tableau 5 : Application du système de gestion du changement tout au long du cycle de vie du produit	70

INTRODUCTION

L'industrie du médicament en Algérie connaît actuellement de profondes évolutions structurelles, dues à plusieurs facteurs d'ordre scientifique, économique et sociétal. Dans ce monde où la recherche d'une amélioration de la qualité de vie est fortement présente, le développement d'un système de santé de plus en plus performant et de plus en plus sûr devient un des principes fondamentaux de la fabrication et de la distribution des produits de santé.

Un système Assurance qualité de toute entreprise doit reposer sur la mise en place d'un référentiel documentaire et de pratiques, constituées de règles, de procédures, d'indicateurs, d'audits, de démarches, de contrôles et de suivi, de mise en œuvre de pratiques d'amélioration permanentes et de formations. La qualité concerne les produits, les équipements, les pratiques et les procédures dont la capacité à respecter et à faire évoluer les règles en matière d'hygiène, de sécurité et de protection de l'environnement. Les entreprises pharmaceutiques notamment, doivent se conformer à un système d'assurance qualité strict pour être aux normes et répondre aux exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité.

L'absence d'un « système assurance qualité » dans une entreprise pharmaceutique peut conduire à la fabrication d'un produit défectueux, non conforme et peut-être dangereux. De plus, les conséquences financières, commerciales et « publicitaires » seraient néfastes et porteraient préjudice à la prospérité et à l'image de l'entreprise. Si un système qualité n'est pas mis en place, l'entreprise ne répondra pas aux normes et sera aussitôt écartée par ses concurrents.

Dans le cadre du stage de master 2 en pharmacie industrielle, dans l'industrie pharmaceutique « BIOPHARM », dont l'objectif était la réalisation de mon mémoire de fin d'études, l'entreprise m'a proposé comme thème : « L'étude d'une approche de gestion du système assurance qualité à BIOPHARM ».

Durant mon stage, j'ai dû travailler dans le service « Assurance Qualité » où j'ai préparé mon mémoire avec l'aide de mon encadreur, qui est la responsable assurance qualité.

Au travers de ce document, je vous propose ainsi d'explorer en quoi une approche qualité est importante dans le monde de l'industrie pharmaceutique.

Ce mémoire permettra tout d'abord dans une première partie, d'expliquer le contexte autour de la démarche qualité. Le second chapitre vous présentera le système d'Assurance Qualité. Enfin, le dernier chapitre illustrera un exemple d'application et montrera la construction opérationnelle du système management de la qualité par la conception d'un Manuel Qualité,

Projet que j'ai mené au sein d'un groupe de travail lors de ma pratique professionnelle. Ce système aura pour but d'amener et de maîtriser l'organisation et les démarches de l'industrie pharmaceutique.

CHAPITRE 1 : COMPRENDRE LA PLACE DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.

1. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LE MEDICAMENT :

Selon la vision populaire, l'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble des entreprises qui font de la recherche, développent, testent et commercialisent des médicaments tant au niveau humain qu'au niveau animal.

Le médicament est un produit de consommation particulier dont l'utilisation a pour objectif de traiter ou de prévenir une maladie, dans des conditions parfaitement définies.

Un certain nombre de règles et contraintes s'appliquent pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Celle-ci est un accord officiel de vente d'un médicament sur un territoire donné. Sans cet accord, la distribution de toutes substances médicamenteuses sur ce territoire est illégale et répréhensible.

Ainsi, contrairement aux autres secteurs industriels, l'industrie pharmaceutique est régie par une législation spécifique très stricte. Elle est adaptée conformément à l'activité du site enregistré. Aujourd'hui, elle tend peu à peu à externaliser ses différentes activités pour une réduction des coûts et une augmentation de la performance par l'utilisation de spécialistes des différentes étapes du processus.

Alors qu'il doit répondre à une réglementation stricte, un établissement pharmaceutique qui confie ses prestations à d'autres établissements, doit couvrir celles-ci par un contrat qui comporte une partie dédiée à la qualité. Il doit détailler les différents référentiels applicables et les responsabilités respectives des deux entités. Ce contrat doit également expliciter les spécifications et les engagements de résultats requis ainsi que le niveau de retour d'informations attendu par le client telles que les alertes en cas d'anomalie, les approbations nécessaires en cas de changement ou encore les approbations de documentation.

Suivant la prestation fournie, vente ou location d'un équipement, d'un service ou production de matière, les engagements et responsabilités de chacune des parties peuvent différer. Le sous-traitant conserve son propre système qualité mais va être audité par le client pour s'assurer qu'il répond bien à ses besoins.

Malgré tout, certaines sous-traitances restent soumises directement à la réglementation pharmaceutique, même si l'établissement n'est pas inscrit en tant qu'établissement pharmaceutique.

L'objectif final est de pouvoir garantir que le produit obtenu en sortie d'usine répond à l'ensemble des spécifications requises.

2. « LA QUALITE » PHARMACEUTIQUE, UN CONCEPT, UN DEVOIR, UNE CULTURE D'ENTREPRISE

2.1. Histoire :

L'évolution du concept de la qualité développé au début du XIXème siècle se décline en quatre périodes. [1]

- **Ère du tri ou le contrôle a posteriori (1800-1917)**

Le Taylorisme américain préconise une organisation scientifique du travail pour répondre à la consommation en produisant en grande quantité. Dans ce système de travail à la chaîne, le produit arrivant en fin de fabrication subit alors une inspection finale qui détermine si le produit est conforme ou non.

- **Ère du contrôle (1918-1960)**

Les crises économiques et la seconde guerre mondiale remanient la sphère industrielle. L'augmentation de la production et le besoin important en armes de qualité ne permettent plus le contrôle en fin de chaîne uniquement. Un contrôle statistique sur des échantillons de produits prélevés à différents niveaux de la fabrication est alors mis en place. Cependant, ce contrôle ne fournit qu'une indication de la qualité, ce qui va rapidement montrer les limites de cette méthode.

- **Ère de la prévention (1960-1980)**

C'est la naissance du concept d'assurance qualité. L'implication et la formation du personnel en matière de qualité sont jugées plus rentable plutôt que de corriger les défauts de fabrication. Le facteur humain a été introduit au Japon dans le but de rendre le personnel efficace et responsable de leur production.

- **Ère de la stratégie (après 1980)**

C'est l'ère actuelle ; la notion de certification apparaît. La concurrence entre les entreprises est en constante augmentation et la demande des consommateurs vis à vis des fournisseurs est de plus en plus exigeante. La mondialisation s'accélère dans les années 1990. C'est pourquoi il est nécessaire de standardiser l'assurance qualité à travers les pays, notamment via les normes

ISO. La première version de la norme ISO 9000 est publiée en 1987. Elle a été révisée et mise à jour en 1994, 2000, 2005 puis 2008.

2.2. Dates importantes :

Sélection des principales dates marquant l'histoire de la qualité depuis la création de l'Agence Française de Normalisation (AFNOR) en 1926.

Tableau 1 : Dates importantes [2]

1926	Création de l'AFNOR.
1941	Création de la marque Norme Française NF.
1947	Création de l'ISO (<i>International Organisation for Standards</i>) fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation.
1959	L'armée américaine développe la norme <i>MIL-Q-9858</i> , première norme d'assurance qualité.
1970	Adoption d'une loi aux Etats-Unis qui impose des critères d'assurance de la qualité pour la construction de centrales nucléaires.
1979	L'ISO lance l'étude de normes internationales relatives à l'assurance de la qualité.
1982	L'AFNOR publie les normes 3AQ comportant trois modèles d'assurance de la qualité.
1983	L'AFNOR publie le premier recueil de normes françaises : <i>Gérer et assurer la qualité</i> .
1987	Naissance des normes ISO 9000, 9001, 9002, 9003 et 9004.
1988	Création de l'Agence Française pour l'Assurance de la Qualité (AFAQ) par le ministère de l'Industrie afin de proposer une certification selon les normes ISO 9001, qui fusionnera avec l'AFNOR en 2004.
1994	Création du Comité Français d'Accréditation (COFRAC).
	1 ^{ère} révision des normes ISO 9000.
1996	Décret sur l'accréditation des hôpitaux.
2000	2 ^{ème} révision des normes ISO 9000.
2002	La norme ISO 19011 fixe les lignes directrices de l'audit pour les systèmes de management environnemental de la qualité.
2003	La Haute Autorité de Santé (HAS) publie le manuel d'accréditation des établissements de santé.
2004	La norme ISO 13485 s'intéresse au système de management de la qualité des dispositifs médicaux.
	L'Ordre des pharmaciens publie le Guide d'assurance qualité officinal.
	1 ^{ère} certification d'une Inspection Régionale de la pharmacie selon l'ISO 9001 : 2000.
2005	1 ^{ère} certification d'une officine française selon l'ISO 9000 : 2000.
	3 ^{ème} révision des normes ISO 9000.
2007	Guide de la HAS <i>Préparer et conduire une démarche de certification</i> .
2008	4 ^{ème} révision, mineure, des normes ISO 9000.
2014	L'Ordre des pharmaciens annonce 2014 comme l'année de la qualité.

2.3. Définition générique du terme qualité :

Si on se réfère aux dictionnaires et référentiels, la qualité est définie ainsi :

Selon le dictionnaire Larousse, la Qualité est la « Manière d'être plus ou moins caractéristique. Ce qui fait qu'une chose est plus ou moins recommandable ». [3]

Plus précisément, selon la norme AFNOR ISO 8402 c'est « l'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites suivant les attentes clients. [4]

Globalement, la qualité s'organise autour d'un ensemble cohérent d'actions, qu'une entreprise va mettre en place pour atteindre ses objectifs de satisfaction client.

3. PRINCIPE DE L'AMELIORATION CONTINUE (LA DEMARCHE QUALITE)

Quel que soit son secteur d'activité, la mise en place d'une démarche qualité au sein d'une entreprise peut générer un avantage concurrentiel avec des objectifs de gain de productivité, de satisfaction client ou en réponse à une problématique de politique interne de groupe.

Une observation des pratiques du secteur montre que les moyens et les stratégies de mise en œuvre diffèrent selon l'activité et la culture des entreprises. Globalement, la démarche Qualité doit être abordée sous différents angles complémentaires pour être optimale.

Elle doit tout d'abord refléter un équilibre entre la satisfaction de l'entreprise et celle de ses clients comme l'illustre la Figure 1. Elle nécessite alors de définir dès le début les objectifs attendus pour chacune des parties.

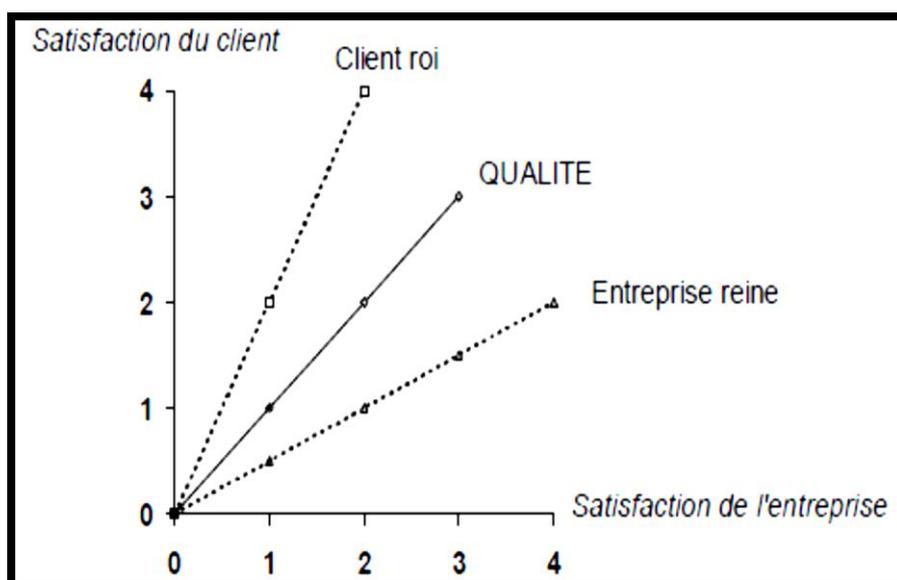


Figure 1 : *Qualité et Satisfaction Globale (Interaction Client / Entreprise)* [5]

Ensuite, la réflexion porte sur le moyen d'atteindre cette satisfaction au meilleur coût. Ainsi la Figure 2 illustre qu'une qualité absolue (taux de conformité à 100%) peut devenir très coûteuse à l'instar de la non-qualité. Dans ce cas, il faut être attentif à la qualité requise et au risque engendré par la non-conformité.

Les exigences à cet égard ne seront, par exemple, pas les mêmes dans le cas de la préparation de solutions injectables (où la qualité optimum doit être proche du 100%) et dans la préparation de comprimés consommables par voie orale.

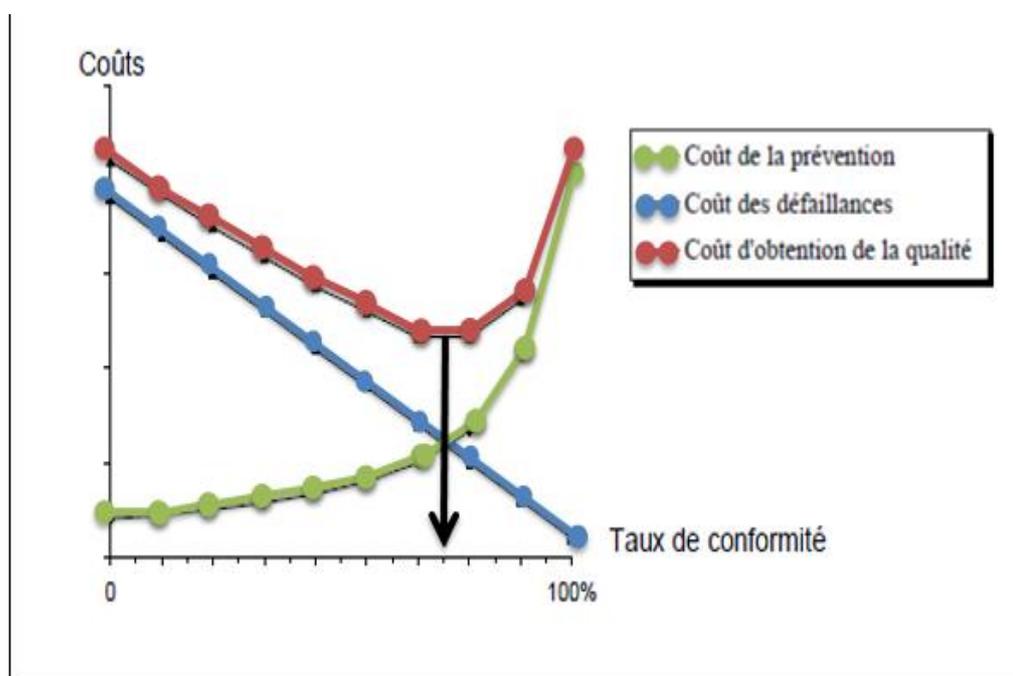


Figure 2 : *Qualité et Coûts, définition de la qualité optimum [5]*

Enfin, elle doit dépendre du marché du moment avec pour objectif de satisfaire le client plus que la concurrence telle que le montre la Figure 3. Cette démarche n'est donc pas figée et doit évoluer suivant les attentes des différents intervenants.

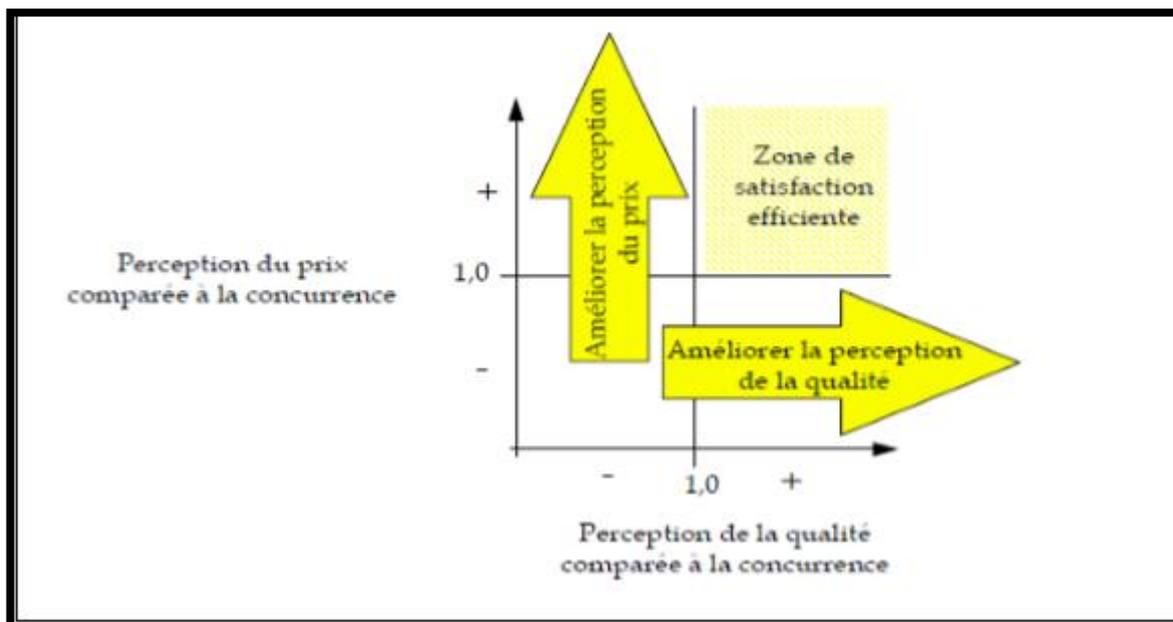


Figure 3 : *Impact de la concurrence sur la Qualité [5]*

Au niveau pharmaceutique, il est également possible d'explorer la qualité d'un point de vue réglementaire suivant les critères qui sont incontournables pour la qualité du produit (ex : stérilité d'un produit injectable) et les critères souhaitables (ex : respect des délais).

Quel que soit le point de vue abordé, le concept représentant la qualité le plus répandu est une boucle souvent décrite par la roue de Deming, aussi appelé cycle PDCA. Ce cycle est représenté dans la Figure 4. Il schématise les actions à suivre pour atteindre une qualité donnée et la faire évoluer selon ses exigences. Il résume ce que l'on appelle une « démarche qualité ». Cette démarche se caractérise par 4 étapes principales : Préparer son action (Plan), la réaliser (Do),

en contrôler les résultats (Check) et l'améliorer (Action). Il suffit ensuite d'appliquer des actions en phase avec les objectifs de qualité initialement définis.

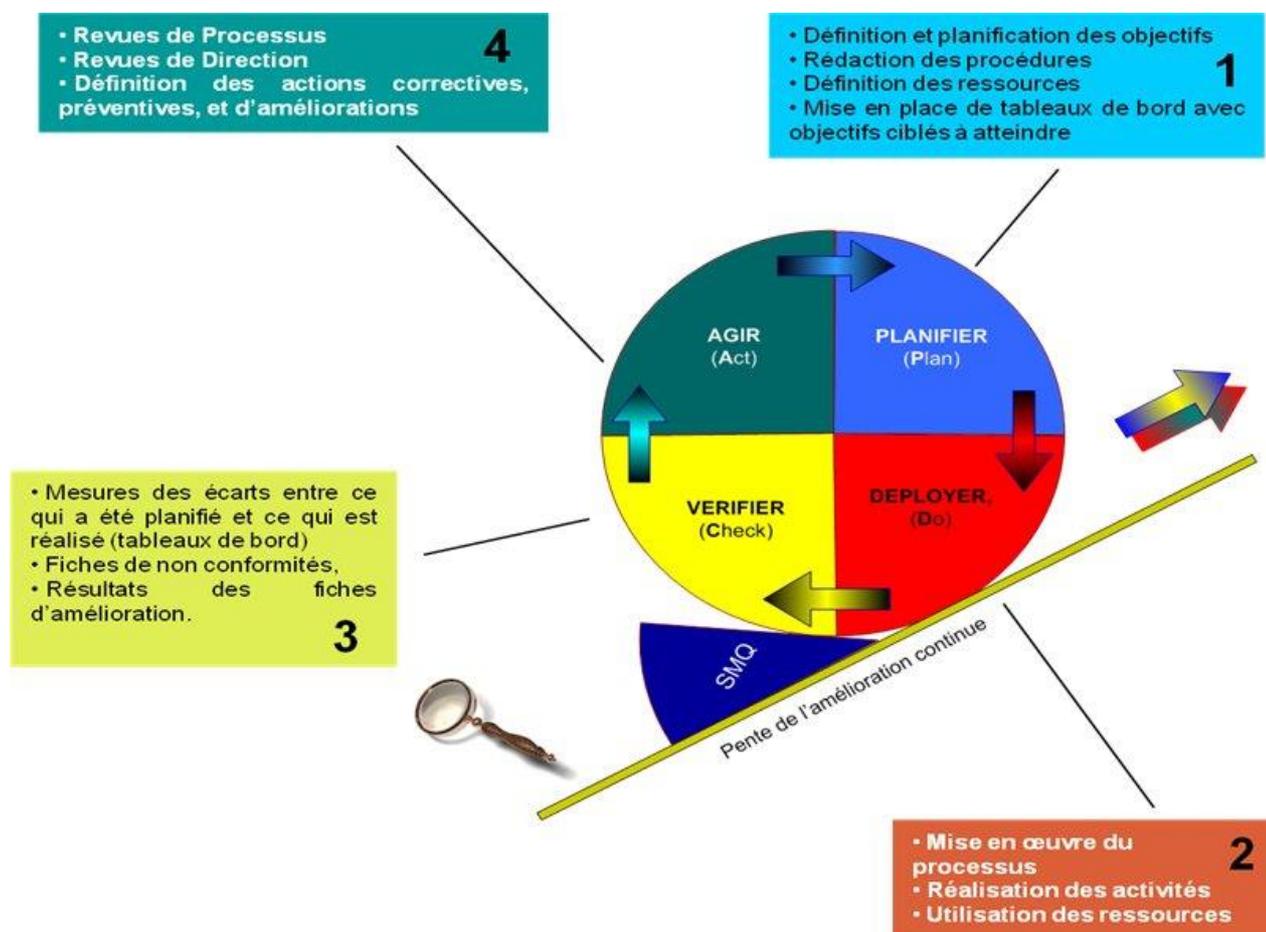


Figure 4 : Schématisation d'un cycle PDCA [6]

Toutefois, quelle que soit la démarche ou la méthodologie utilisée par l'entreprise, il est indispensable de respecter un certain nombre de principes fondamentaux tels que connaître impérativement et précisément les besoins et attentes du client et mesurer sa satisfaction, disposer d'un engagement de la direction, impliquer de manière participative le personnel de l'entreprise, mettre en place une approche orientée client, atteindre le niveau de qualité optimale et mesurer le retour sur investissement.

Une réflexion entre les intérêts de l'entreprise et ceux du client doit ainsi permettre d'établir le juste équilibre à atteindre entre la rentabilité, la productivité et la qualité afin de déterminer les objectifs de chacun. Un exemple de critères à prendre en compte dans une démarche qualité est présenté en Figure 5.

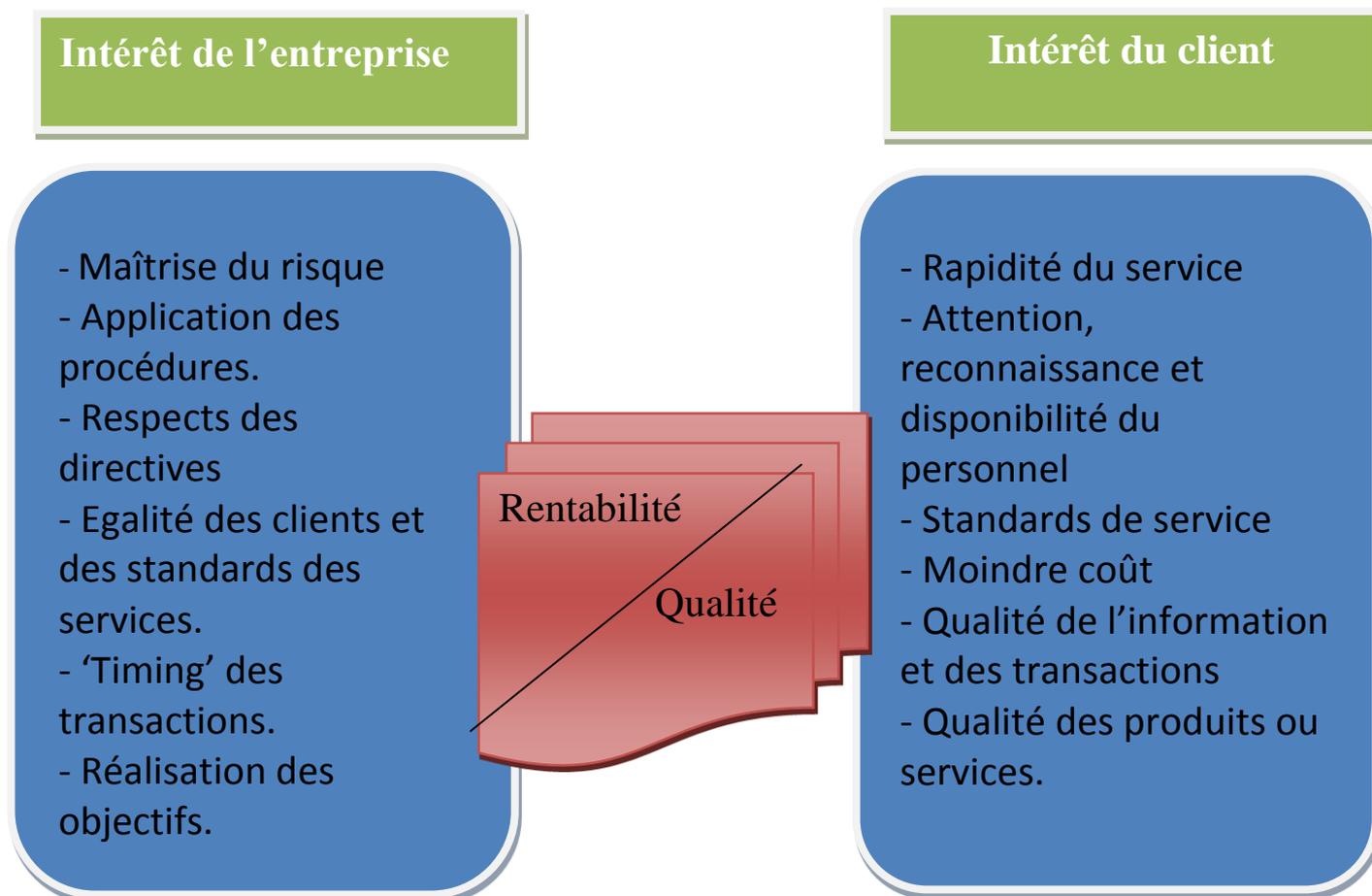


Figure 5 : *Interaction Intérêt de l'entreprise/ Intérêt du client : Balance Qualité – Rentabilité*

- La prise en compte de ces facteurs clés est autant de critères pouvant amener à avoir une qualité optimum et ainsi générer un avantage concurrentiel pour une société. Et afin de gérer ce type de démarche, il est fortement recommandé qu'un service d'assurance qualité soit intégré à l'entreprise.

CHAPITRE 2 : LE SYSTEME DE MANAGEMENT QUALITE

1. MANAGEMENT QUALITE

La démarche qualité conduit à la mise en place d'une organisation adaptée : le système de management de la qualité.

Selon l'ISO, le système de management de la qualité est défini comme un système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme (ex. : entreprise) en matière de qualité ; le système de management est lui-même défini comme un système permettant d'établir une politique et des objectifs et d'atteindre ces objectifs. [7]

Ce système vise à bâtir un dispositif cohérent d'amélioration comprenant les éléments qui vont faire que la démarche de progrès sera efficace et pérenne, permettant ainsi à l'établissement d'atteindre les objectifs qu'il s'est fixés.

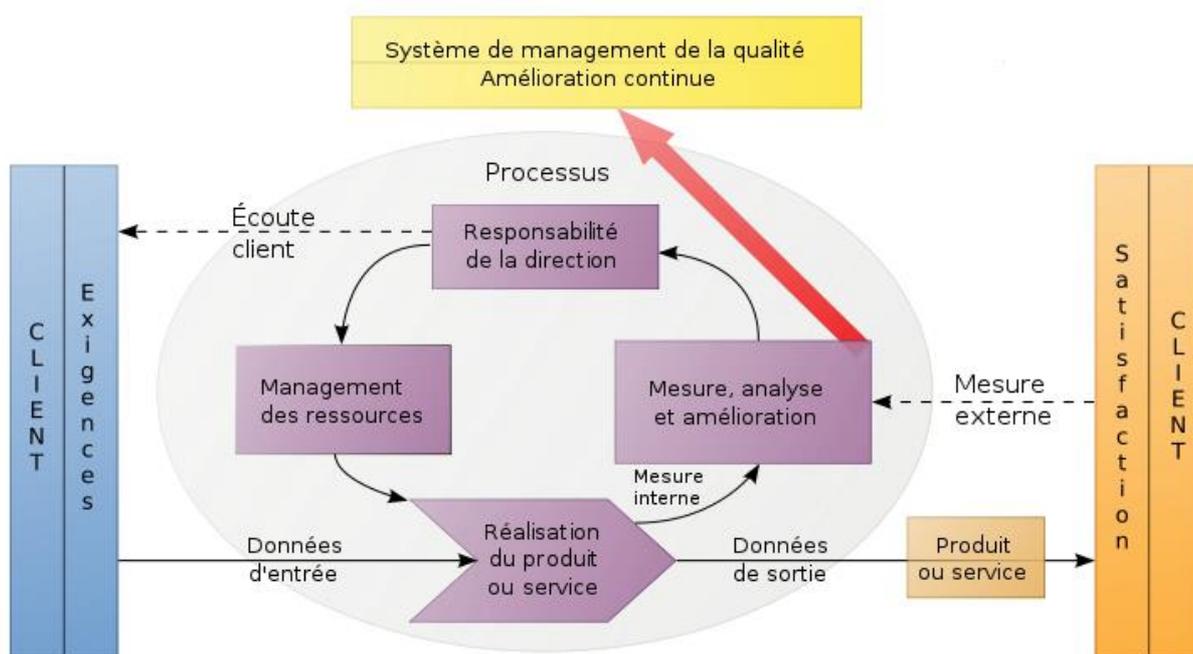


Figure 6 : schéma d'un système SMQ [8]

1.1. L'assurance qualité et sa démarche :

L'assurance qualité est la « partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites ». [7]

C'est « l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité. L'assurance de la qualité est une méthode préventive qui intègre le concept de contrôle du service rendu et le complète par des actions de prévention des défauts. » [8]

Elle a pour but de démontrer que cette maîtrise des processus est effective et efficace, afin d'instaurer une relation de confiance avec le client.

Cette relation de confiance avec le client est mise en place en démontrant la maîtrise des processus et la conformité des produits/services aux exigences définies. [9]

Dans la pratique, l'assurance de la qualité obéit aux six règles suivantes :

1. ECRIRE CE QUE L'ON DOIT FAIRE (Procédures, Plans Qualité, Manuel Qualité);
2. FAIRE CE QUE L'ON A ÉCRIT
3. ECRIRE CE QUE L'ON A FAIT
4. GARDER LA TRACE (Traçabilité, Archivage) ;
5. VERIFIER CE QUI EST FAIT (Audit, Contrôle Qualité) ;
6. PROGRESSER (Corriger, Maintenir, Améliorer, Prévoir, Organiser).

Aujourd'hui, les industries pharmaceutiques intègrent une démarche qualité au cœur de leurs stratégies et de leurs préoccupations opérationnelles, mais la politique de mise en œuvre, les méthodes et les moyens utilisés restent très variables d'un acteur à l'autre selon son contexte, ses activités, son ambition et sa culture d'entreprise.

L'assurance qualité reste toutefois toujours composée de plusieurs facettes telles qu'elles sont illustrée dans la Figure 7 suivante :

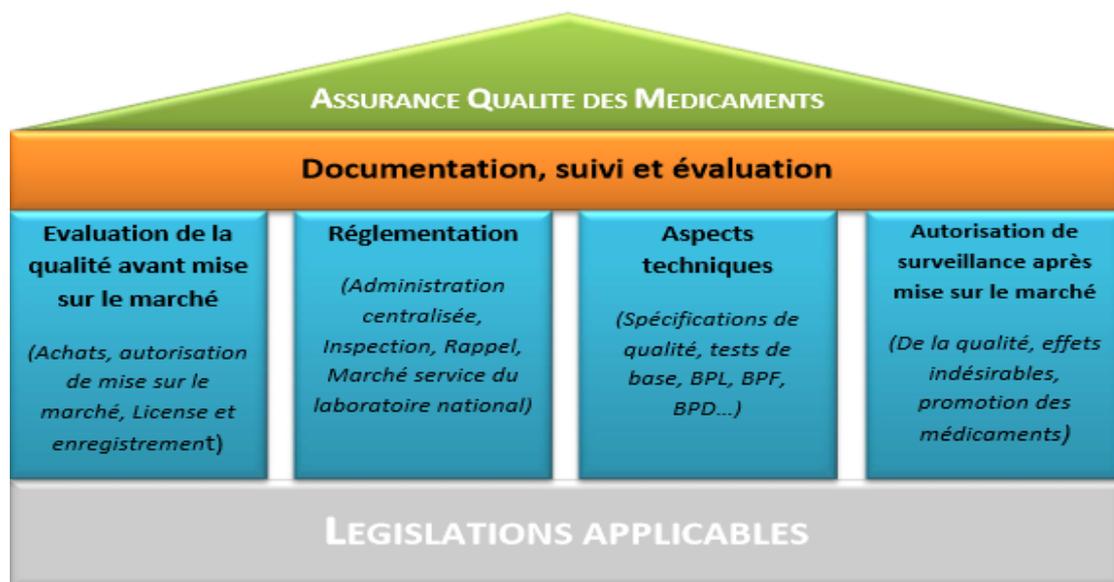


Figure 7 : Structure de l'Assurance Qualité des médicaments [10]

Globalement, elle intègre une démarche qui vise à donner la confiance appropriée au client que le produit ou le service fourni satisfera à ses besoins.

C'est une vaste notion qui couvre tous les éléments (individuels ou collectifs) qui influent sur la qualité d'un produit. L'assurance de la qualité des médicaments regroupe ainsi toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace et de qualité depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le patient. Elle comporte une dimension préventive et proactive ne se limitant pas à la correction des erreurs déjà commises. Son action est schématisée dans la Figure 8 :

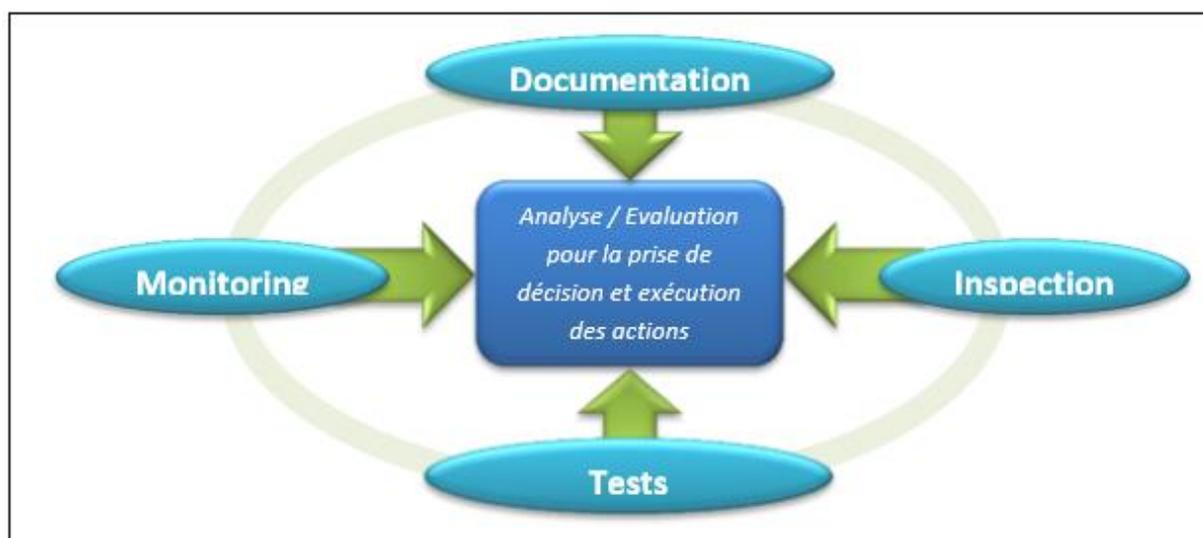


Figure 8 : Eléments d'Assurance Qualité pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques. [10]

1.1.1. La démarche de l'assurance qualité :

- 1- j'observe ce que je fais.
- 2- je cherche à comprendre pourquoi je fais ainsi.
- 3- je définis les risques potentiels de non-conformité (NC) mineurs et majeurs, au sein d'un atelier de production sous contrôle, organisé pour me permettre de détecter les NC qu'il produit.
- 4- je recherche une solution pour éviter l'apparition de la NC.
- 5- je formalise la solution par écrit et la met en œuvre systématiquement.

1.2. Exigences générales (Objectifs qualité) :

Le système d'Assurance qualité est établi et documenté afin de mettre en œuvre et d'entretenir des méthodes de travail visant, le maintien du niveau actuel de la qualité des produits offerts ainsi que leur amélioration. Le système assure également l'existence de toutes les procédures nécessaires, leur mise en œuvre et leur gestion au niveau de chaque structure.

1.3. Planification du Système Assurance Qualité :

Les processus mis en œuvre pour atteindre les objectifs qualité, en conformité avec les exigences du **Manuel Qualité** sont identifiés et planifiés au plus haut niveau de l'industrie à travers un programme qualité annuel, et examinés notamment dans le cadre des réunions périodiques.

La planification s'exerce dans les domaines :

- Du développement de nouvelles activités ;
- D'une relation contractuelle avec un client ;
- De l'amélioration et du fonctionnement du Système Assurance Qualité ;
- De l'adoption d'une nouvelle organisation.

Elle s'appuie sur :

- L'exploitation des résultats de la surveillance du Système Assurance Qualité ;
- La gestion de ressources (humaines, matérielles et organisationnelles) ;
- L'évolution de l'environnement de l'entreprise :
 - ✓ Réglementation, normes ;
 - ✓ Evolution technique ;
 - ✓ Marché concurrentiel ;
 - ✓ Besoins client.

2. LE SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE SELON LES BPF :

2.1. Les BPF

L'élaboration des guides de bonnes pratiques de fabrication fait partie des nouvelles activités confiées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les guides de bonnes pratiques déjà réalisés par l'ANSM sont les suivants :

- Bonnes pratiques de fabrication - Matières premières à usage pharmaceutique ;
- Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain ;
- Bonnes pratiques de laboratoire ;
- Bonnes pratiques de préparation ;
- Bonnes pratiques de distribution en gros ;
- Codification et traçabilité des médicaments ;
- Bonnes pratiques des lactariums.

2.2. Les Normes ISO

- **L'Organisation Internationale de Normalisation**

L'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) est un groupement d'environ 170 instituts de normalisation de divers nations, petits ou grands pays, industrialisés ou en voie de développement. L'objectif affiché par le développement des normes ISO est ambitieux. Il s'agit à la fois d'augmenter l'efficacité et l'efficience des entreprises, de faciliter le commerce international et de protéger les clients. [11]

- **Les normes**

Une norme est un document définissant des exigences, des spécifications, des lignes directrices ou des caractéristiques à utiliser systématiquement pour assurer l'aptitude à l'emploi des matériaux, produits, processus et services.

Les normes internationales garantissent des produits et services sûrs, fiables et de bonne qualité. Pour les entreprises, elles sont des outils stratégiques permettant d'abaisser les coûts, en augmentant la productivité et en réduisant les déchets et les erreurs.[12]

- **Famille des normes ISO 9000**

La famille des normes ISO 9000 sur le management de la qualité est la plus célèbre des 12700 normes développées par l'ISO.[11]

Créée en 1987, la série des normes ISO 9000 est orientée vers le contrôle et apporte une harmonisation salubre sur le plan du commerce international. Celle-ci contribue à l'émergence de la qualité et remplace rapidement les normes propres à chaque pays ou propres à certains secteurs industriels.

Depuis la version ISO 9000:2000, les normes tendent à se simplifier pour être accessibles aux non-spécialistes et rapidement compréhensibles. Cette version se reporte aux textes de base de la norme ISO 9000 pour le vocabulaire et les concepts, à l'ISO 9001 pour les exigences et à l'ISO 19011 pour la direction de l'audit, l'ISO 9004 restant un guide d'interprétation utile à la bonne mise en place d'un système qualité. [13]

Les dernières révisions des normes ISO 9000 et 9001 ont eu lieu respectivement en 2005 et 2008 en leur apportant des modifications mineures. Une nouvelle version finalisée de l'ISO 9001 devrait être publiée avant fin 2015.

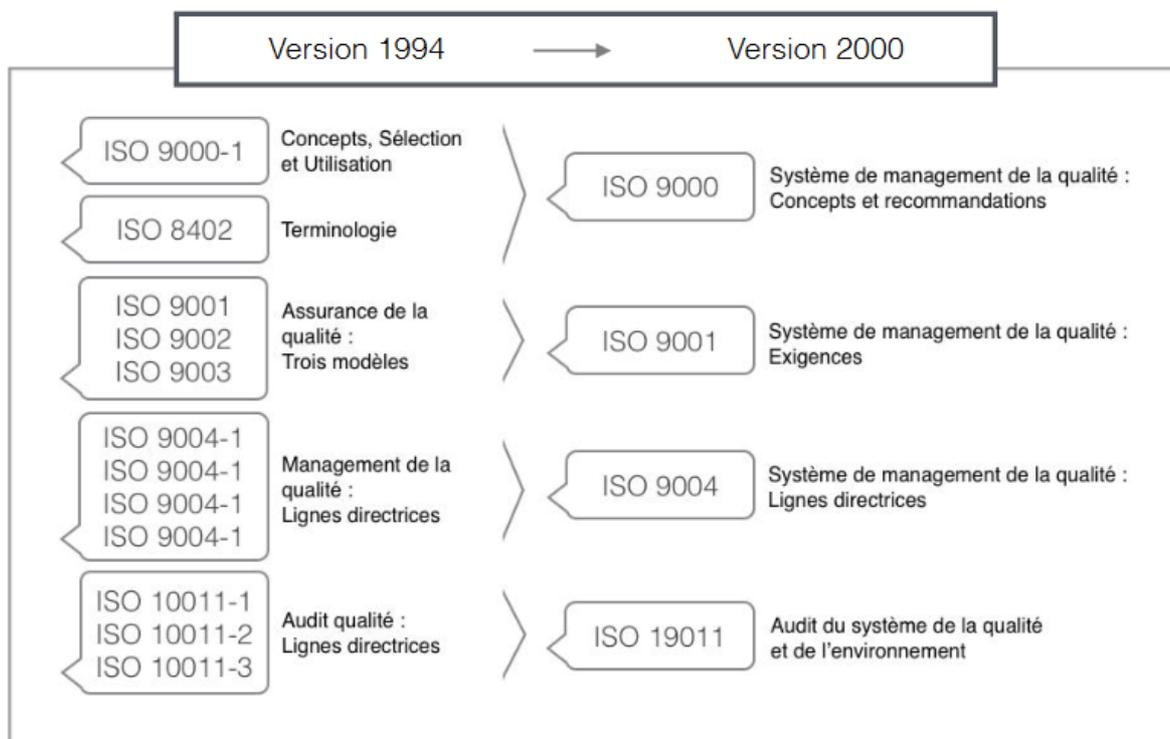


Figure 9 : Simplification de la famille des normes ISO 9000 : de la version 1994 à la version 2000.[13]

- **Les huit principes de management de la norme ISO 9000**

L'ensemble de la famille ISO 9000 s'appuie sur huit principes de management qui traduisent une volonté manifeste de se rapprocher du management par la qualité totale : [11]

-**L'écoute client** : principe de management de la qualité qui sensibilise le fournisseur à porter une attention particulière aux attentes des clients.

-**Le leadership** : renforce le rôle du dirigeant tout en le laissant libre de son mode de management. En plus de l'engagement de la direction, le dirigeant doit se montrer fédérateur auprès de son personnel.

-**L'implication du personnel** : l'ISO 9000 remplace l'homme au centre de la qualité. La motivation des collaborateurs semble plus efficace que le strict contrôle de leur travail.

-**L'approche processus** : apporte une vision systémique et horizontale de l'entreprise. Toute activité est désormais appelée processus.

-**Le management par approche système** : en lien avec l'approche processus, il ne repose que sur un principe d'amélioration continue.

-**L'amélioration continue** : une perpétuelle remise en question appuyée par la boucle de la qualité, autre formulation de la roue de Deming.

-**L'approche factuelle** : chaque décision fait l'objet d'une approche factuelle en ayant pris connaissance des données et informations pertinentes.

-**Des relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs** : de bonnes relations avec ses fournisseurs et avec ses clients ne peuvent qu'être bénéfiques pour l'entreprise.

[11]

2.3. Principe du système qualité pharmaceutique :

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un

système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent en nombre suffisant et de locaux, matériels et installations adéquats et suffisants. Des responsabilités légales supplémentaires incombent au titulaire de l'autorisation de fabrication et à la (aux) Personne(s) qualifiée(s). Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion du risque qualité sont intriqués. Il faut insister sur leurs relations réciproques et leur importance fondamentale dans la production et le contrôle des médicaments. [14]

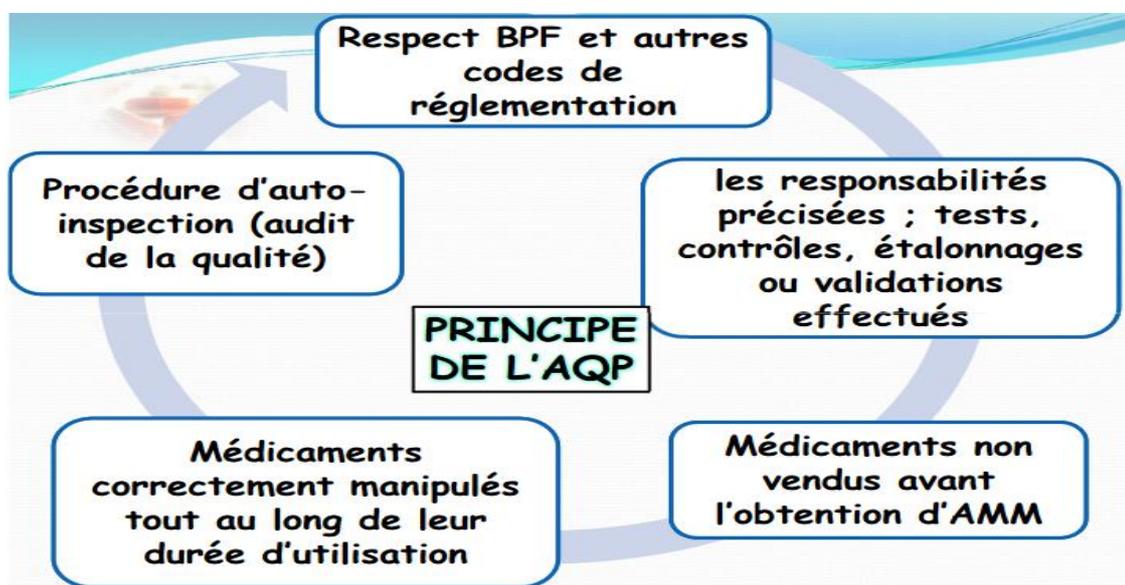


Figure 10 : Principes de l'Assurance Qualité pharmaceutique [15]

Le département assurance qualité chapote et supervise toutes les opérations et les mesures pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Dont la structure est la suivante :

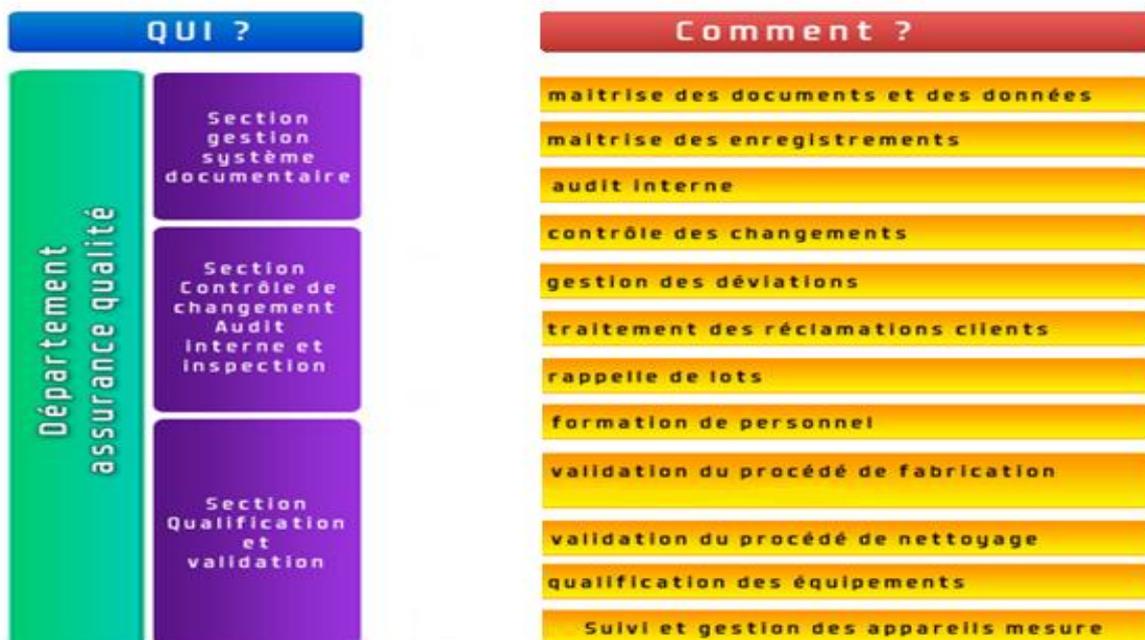


Figure 11 : La structure du département d'Assurance Qualité. [16]

2.4. Rôle du système qualité pharmaceutique :

Dans l'industrie pharmaceutique, l'assurance qualité a un rôle aussi bien dans la conception et le développement des médicaments, que dans l'acquisition des matières premières, l'importation et la fabrication industrielle des produits pharmaceutiques, ainsi que dans toutes les formes de distribution. Par conséquent, l'assurance de la qualité englobe toutes les bonnes pratiques (BPL, BPF, BPD...). Aussi, pour faciliter son action au sein de l'entreprise, dont les interactions sont multiples et complexes, il est alors conseillé de décomposer l'activité en sous-divisions plus facilement contrôlables. Ces sous-divisions sont communément appelées « processus » qui peuvent eux-mêmes être subdivisés si besoin.

A- La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication. [17]

B- Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice ICH Q10, qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication. [17]

C- La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système doit intégrer les principes appropriés de gestion du risque, incluant notamment l'utilisation des outils adaptés. Alors que certains aspects du système peuvent concerner l'ensemble de l'entreprise et d'autres être spécifiques à un établissement, l'efficacité du système est normalement démontrée au niveau de l'établissement. [17]

D- Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que [17] :

1. La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la mise à disposition constante de produits de qualité appropriée ;

2. La connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les étapes du cycle de vie ;
3. Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
4. Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;
5. Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque ;
6. Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée ;
7. Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;
8. Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit ;
9. Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur ;
10. Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
11. L'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées avec le niveau actuel de connaissance du procédé et du produit ;
12. Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires ;
13. Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit ;
14. Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité. Dans les cas où la véritable cause principale (ou les) du problème ne peut être trouvée, l'attention doit être portée sur l'identification de la (les) cause(s) la (les) plus probable(s) en vue de la (les) traiter. Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou

identifiée comme étant la cause, cela doit être justifié, après avoir pris le soin de s'assurer que des erreurs ou problèmes liés au procédé, aux procédures ou au système n'ont pas été négligés, le cas échéant. Des actions correctives et / ou actions préventives (CAPA) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations. L'efficacité de ces actions doit être surveillée et évaluée, conformément aux principes de gestion du risque qualité.

15. Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ;
16. Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que les médicaments sont stockés, distribués puis manipulés de façon à en préserver la qualité pendant toute leur période de validité ;
17. Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique.

E- La direction a la responsabilité finale de s'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place, doté des ressources nécessaires et que les rôles, les responsabilités et autorités sont définies, communiquées et mises en œuvre dans toute l'organisation. Le leadership et la participation active de la direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux et sur tous les sites au sein de l'organisation pour le système qualité pharmaceutique. [17]

F- Une revue périodique de la performance du système qualité pharmaceutique impliquant la direction doit être réalisée, afin d'identifier les opportunités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même. [17]

G- Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être établi et contenir la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement. [17]

H- Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes [17] :

1. Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;
2. Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;
3. Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :
 - Un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
 - Des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
 - Du matériel et des services adéquats ;
 - Des produits, récipients et étiquettes corrects ;
 - Des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
 - Un stockage et des moyens de transport appropriés.
4. Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;
5. Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;
6. Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;
7. Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;
8. Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
9. La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;
10. Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;
11. Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui

concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

I- Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes [17] :

1. Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures autorisées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et le cas échéant, pour la surveillance des paramètres environnementaux en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication ;
2. Des échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel autorisé ;
3. Les méthodes de contrôle sont validées ;
4. Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement prouvant que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées ;
5. Les produits finis contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes à la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique. Ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;
6. Des relevés sont établis à partir de l'examen des résultats et des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue des documents de fabrication appropriés ainsi qu'une évaluation concernant les déviations par rapport aux procédures définies ;
7. Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant qu'une personne qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences des autorisations appropriées ;

8. Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Les échantillons de produits finis sont conservés dans leur conditionnement final.

J- Des revues qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées régulièrement afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes.

K- La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective. [17]

L- Le système de gestion du risque qualité doit garantir que [17] :

- 1) l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient;
- 2) le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.

3. LE MANUEL QUALITE

3.1. Définition du Manuel qualité :

Le manuel qualité est le document de base de la mise en place d'un système d'Assurance Qualité. C'est un document regroupant des informations sur la démarche de l'assurance qualité de l'entreprise, en commençant par une présentation de cette dernière. C'est un véritable outil de communication interne comme externe, du moins il doit être conçu dans ce sens, bien au-delà d'un simple document administratif. [18]

Le manuel qualité est systématique, son élaboration est obligatoire, son absence peut relever d'une non-conformité. Ce manuel est un outil évolutif et stratégique. Il doit être amené à évoluer tout comme la politique qualité de l'entreprise en constante amélioration continue, par définition. C'est notamment le cas avec l'intégration ces derniers temps des dimensions environnement, développement durable et responsabilité sociétale de l'entreprise. Cela permet d'en faire un véritable outil stratégique de progrès au service de l'entreprise. [18]

3.2. Normes qui exigent le Manuel Qualité :

Le manuel qualité doit contenir :

A. L'ISO 9001 (Version 2008, paragraphe 4.2.1.a)

Toute société doit établir, documenter, mettre en œuvre et entretenir un système de management de la qualité. La documentation du système de management de la qualité doit comprendre entre autres un manuel qualité. L'étendue de cette documentation peut bien sûr être différente d'une société à l'autre en fonction de son activité, de sa taille, de la complexité des processus, etc... [18]

B. GMP - EU (chapitre 1, paragraphe 1-7)

« La documentation du système qualité doit contenir le manuel qualité ou documentation équivalente ». [17]

C. L'ICH Q10 (Paragraphe 1-8)

Le manuel qualité ou une approche documentaire équivalente pour décrire le système qualité pharmaceutique.

- Politique qualité;

- Domaine d'application ;
- Identification des processus du système qualité, séquencements, liens et interdépendances, représentation visuelle des cartographies et logigrammes des processus ;
- Responsabilité de la direction. [19]

3.3. Description du manuel qualité

Comme sa présentation et sa structure sont à la libre appréciation de l'entreprise, autant optimiser le travail fourni pour son élaboration et le diffuser de manière large pour faire connaître sa politique qualité auprès de ses différentes cibles externes (clients, prospects, fournisseurs) mais également en interne auprès des collaborateurs. Il peut donc prendre la forme d'un document papier, comme d'une affiche ou d'un site web. Tout est possible. [18]

Les entreprises de petite taille auront un seul manuel qualité alors qu'une entreprise internationale pourra avoir besoin de plusieurs manuels au niveau mondial, national ou régional et d'une hiérarchisation de la documentation plus complexe. Dans tous les cas, le manuel qualité doit être maîtrisé et mis à jour régulièrement. Le manuel qualité doit servir à assurer la planification, le fonctionnement et la maîtrise efficaces des processus de l'entreprise. C'est un élément clé figurant aux côtés de la politique qualité et des objectifs qualité. [18]

3.4. Contenu du manuel qualité :

Un manuel qualité ou tout autre approche documentaire équivalente – doit être mis en place et décrire le système qualité pharmaceutique. Cette description doit comprendre :

- a) La politique qualité ;
- b) Le domaine d'application du système qualité pharmaceutique ;
- c) L'identification des processus du système qualité pharmaceutique, ainsi que leur séquencement, leurs liens et interdépendances. Des cartographies et des logigrammes des processus peuvent être des outils utiles pour faciliter leur représentation de façon visuelle ;
- d) Les responsabilités de la direction au sein du système qualité pharmaceutique.

Le manuel qualité peut comprendre toutes les procédures de l'entreprise détaillées ou simplement leur références. Il doit décrire les différents processus de l'entreprise. [18]

CHAPITRE 3 : NOUVELLE APPROCHE DU MANUEL QUALITE

1. PROBLEMATIQUE

Il s'agit pour le laboratoire Biopharm d'améliorer son système qualité à travers la rédaction d'un manuel qualité avec une nouvelle approche de gestion de son système d'assurance de la qualité conforme aux normes BPF requises.

Le but est alors est d'analyser leur système actuel en ajoutant des axes d'amélioration et introduire des indicateurs de performance dans le système qualité de BIOPHARM.

2. OUTILS ET METHODE DE TRAVAIL :

2.1. Outils de travail :

Pour la réalisation de notre travail, il nous a fallu l'utilisation d'outils pour pouvoir nous documenter et nous référencier, et d'une méthode de travail nous permettant de planifier et de structurer notre Manuel Qualité.

- **Références** : Les bonnes pratiques de fabrication européennes 2014 (BPF); Normes ISO 9000v2008.
- **Classeurs des procédures de Biopharm**: Classeurs qui contiennent les versions originales des procédures imprimées, classés dans l'armoire de l'assistante de gestion documentaire à Biopharm.
- **Rapport d'activité de Biopharm** : Dossier électronique sous réseau informatique qui contient les documents de travail partagés entre le personnel de tous les services de Biopharm (rapport d'audit, rapport d'audit interne-externe, revue de directions, rapport AQ, production etc.)
- **Qualipro** : Logiciel de management de la qualité ; de gestion documentaire à Biopharm qui contient la base de données de tous les documents officiels de cette entreprise. On a utilisé cette base de données pour faire une synthèse afin de rédiger le manuel qualité.

2.2. Méthodes :

Pour rédiger le manuel qualité, on a établi la structure de base pour rédiger ce dernier en se référant à l'exemple existant de manuel qualité de Biopharm ainsi qu'au référentiel BPF. On a également dressé une revue documentaire basée sur une collecte de données se référant au document existant au sein du département d'AQ de l'entreprise et de production. Sur la base de l'ensemble de ces documents nous avons établi notre démarche de rédaction du manuel qualité en tenant compte de l'amélioration continue du système qualité qui sera mis en place.

2.2.1. Nouvelle structure du manuel qualité

En tenant compte du guide des BPF et des différentes sections de la norme ISO 9001 concernant les exigences de gestion du système qualité, qui se résume dans le manuel qualité, nous avons établi un plan sommaire qui structure les différentes parties de notre futur manuel qualité, en mettant en exergue : la présentation de l'entreprise, activités ; gamme de produits fabriqués ou importés ; maîtrise de la documentation du système qualité ; engagement de la direction ; politique qualité ; objectifs qualité ; gestion des ressources ; production ; mesure ; analyse et amélioration ; ...Etc.

La structure du manuel qualité est représentée dans le chapitre 3 de la partie pratique.

3. RESULTATS REALISES :

Dans notre travail, un Manuel Qualité a été construit pour apporter une nouvelle approche et consolider le système qualité du laboratoire.

Il contient donc une présentation du produit, la politique générale de l'entreprise, une cartographie des processus ainsi que d'autres points également importants, en vue d'améliorer le présent Manuel Qualité de Biopharm et apporter du nouveau en termes de qualité dans leur système actuel.

3.1. Le Manuel Qualité de Biopharm :

Le manuel qualité se présente sous forme d'un manuel relatant qui décrit tout le système de management qualité du laboratoire BIOPHARM, structuré selon le sommaire et sa page de garde se référant à la procédure de gestion des documents (procédure maitre) voir ci-dessous :

Manuel Qualité		
Numéro : AQ-001 Edition : 002	Page : 1/35 Date d'application :	Exemplaire :
<p><u>Objectif :</u> Le Manuel Qualité de BIOPHARM s'intégrera à la pyramide documentaire pour contribuer à la mise en place d'un système qualité pharmaceutique performant.</p>		
<p><u>Historique :</u> N/A</p>		
<p><u>Motif de la révision :</u> Révision du manuel qualité pour l'ajout/modification et amélioration de ce dernier.</p>		
<p><u>Zones concernées :</u> Direction générale ; Assurance Qualité, Laboratoire contrôle qualité ; Production ; Supply chain ; Magasin ; Direction technique ; NP et LD ; Ordonnancement et planification</p> <p><u>SIGNATAIRES</u></p>		
<p>Naila BRAKNI</p> <p>Fonction Le Stagiaire Assurance Qualité Système</p>	<p>BAIRI Chanez</p> <p>Fonction Chef de Département AQ</p>	
<p>BENCHEIKH Thoraya</p> <p>Fonction Site Manager</p>	<p>BENYOUCEF Ibrahim</p> <p>Fonction Responsable AQ</p>	

3.1.1. Présentation de l'entreprise

Le Manuel qualité de Biopharm ne contient pas de présentation de l'industrie mais cette partie s'avère indispensable pour mieux faire comprendre aux clients et nouveaux collaborateurs les spécificités de l'entreprise, elle est donc indispensable et doit être rédigée.

BIOPHARM SPA est un laboratoire pharmaceutique de droit Algérien, indépendant, fondé en 1991 par M. Abdelmadjid kerrar. Après avoir acquis de solide référence dans la distribution de produits pharmaceutiques en mettant en place un réseau de distribution qui couvre le territoire national et assure la disponibilité de produits de qualité aux hôpitaux et officine pharmaceutique.

BIOPHARM industrie a inauguré, en 2005 dont l'unité de production située dans la zone industrielle D'Oued Semar à Alger. Cette unité a été réalisée selon les normes pharmaceutiques internationales et comprend 10 lignes de production de différentes formes galéniques, un laboratoire de développement, de contrôle de la qualité ainsi que toutes les structures d'utilités nécessaires.

BIOPHARM Spa a engagé un investissement d'envergure dans la fabrication pharmaceutique avec une large gamme de produits comprenant plusieurs axes thérapeutiques : Anti-inflammatoires, antiémétiques, anti-acides, psychotropes, ... Répondant aux exigences et aux standards internationaux de bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

Les activités de BIOPHARM Spa se caractérisent par la production des médicaments à usage humain :

- ✓ Produits génériques développés par BIOPHARM Industrie.
- ✓ Produits sous licence : PIERRE FABRE, ASTRA ZENECA, ABBOTT, LEO, ...
- ✓ Produits de façonnage : SANOFI

L'industrie fabrique des produits pharmaceutiques, présentés sous formes :

- Pâteuses (crèmes, pommades et gels) ;
- Semi pâteuses (Suppositoires et ovules) ;
- Sèches non antibiotiques (comprimés et gélules et poudre pour sachets) ;
- Sèches antibiotiques non bêtalactamiques (comprimés et gélules et poudre pour sachets) ;
- Liquides non stériles à usage oral, local et nasal.

En 2013, BIOPHARM s'est constituée en groupe de sociétés composé de :

- **BIOPHARM Spa** ; société mère spécialisée dans la production de médicaments.

- **HUMAN HEALTH INFORMATION (HHI)** ; spécialisé dans l'information et la promotion médicale auprès des professionnels de la santé.
- **BIOPHARM DISTRIBUTION** ; spécialisée dans l'importation et distribution des produits pharmaceutiques.
- **BIOPURE** ; spécialisé dans la répartition aux officines des produits pharmaceutiques.
- **BIOLOG** ; spécialisé dans la logistique.

BIOPHARM Spa possède deux annexes :

- ❖ **Blida** : pour le stockage et contrôle de qualité des Matières Premières et des Articles de Conditionnement Secondaire, se situant à la zone industrielle d'Ouled Yaich, Blida.
- ❖ **Réghaia** : pour le stockage et contrôle de qualité des Articles de Conditionnement Primaires, se situant à Réghaia, Alger.

3.1.1.1. Organigramme de BIOPHARM

On a intégré un organigramme de l'entreprise dans le Manuel Qualité qui va permettre aux clients (internes et externes) de mieux comprendre le mode de fonctionnement de Biopharm. Les responsabilités, les autorités et leurs relations mutuelles sont définies et communiquées au sein de l'entreprise par la direction générale à travers son organigramme et ses fiches de fonction.

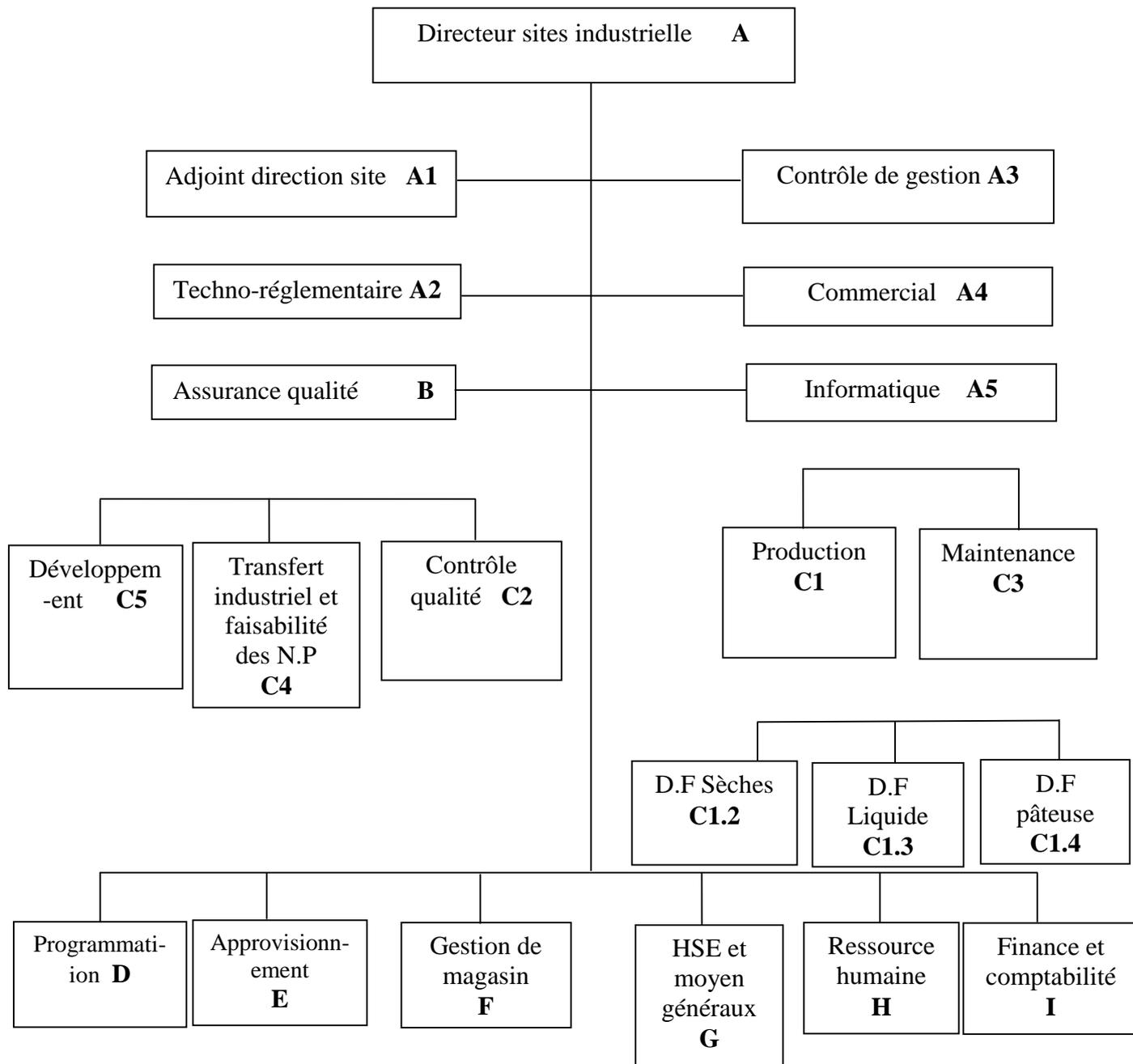


Figure 12 : Organigramme général de Biopharm

3.1.2. Caractéristiques du document « manuel qualité » :

3.1.2.1. Objet du Manuel Qualité :

L'objet du présent manuel qualité (MQ) est de décrire le SAQ de Biopharm.

Le MQ est la référence permanente pour la mise en œuvre, la gestion et l'amélioration de ce système qualité.

Ce manuel a été développé en suivant le référentiel des BPF et les normes ISO 9000, sur le « système de qualité pharmaceutique », il définit et décrit le système de la qualité de Biopharm, détermine les responsabilités du personnel et établit des procédures générales pour tout ce qui concerne la qualité.

Le Système de Qualité à BIOPHARM permet :

- D'assurer que chaque lot de produit est fabriqué de façon à ce qu'il soit conforme aux spécifications approuvées selon l'Autorisation de Mise sur le Marché accordée par les autorités locales.
- D'établir et de maintenir de façon effective le contrôle et le monitoring de la performance des procédés et systèmes mis en place.
- D'analyser le risque qualité et d'évaluer son impact pour le maîtriser et pour qu'il puisse être progressivement réduit dans le cadre de l'amélioration continue.

3.1.2.2. Domaine d'application :

Le champ d'application du système de management de la qualité couvre l'ensemble des activités de la Société et concerne l'ensemble du personnel de l'entreprise.

Notre étude portera sur un système qualité qui suit l'activité du produit fabriqué depuis sa formulation jusqu'à sa libération selon le cycle de vie ci-dessous.

- Développement pharmaceutique :
 - ✓ Formulation (y compris le conditionnement et le système de fermeture)
 - ✓ Développement du procédé de fabrication et de mise à l'échelle industrielle
 - ✓ Développement des méthodes analytiques
- Transfert technologique (de la production et contrôle analytique entre laboratoires pharmaceutiques) préparation et constitution de la partie documentaire.
- Validation des méthodes analytiques.
- Elaboration du dossier de lot produit (Documentation)

- Contrôle et libération des MP et AC afin d'autoriser leur accès à la production.
- Validation du procès et lancement des lots de validation
- Mise en stabilité
- Fabrication des lots industriels dans des locaux, avec équipements & installation déjà qualifiés.
- Libération après contrôle qualité par le laboratoire en vue de mettre le produit sur le marché.
- Stockage dans des magasins adéquats et distribution vers des clients agréés (grossistes).
- Archivage (sauvegarde de la documentation et d'échantillons et suivi du produit).

Biopharm Industrie doit démontrer par des procédures son aptitude à fournir régulièrement des produits conformes aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables.

De plus, nous avons développé un mécanisme d'amélioration continue dans le travail que nous avons effectué sur ce Manuel permettant d'accroître les performances et d'atteindre les objectifs tout en tenant compte des exigences et en les respectant.

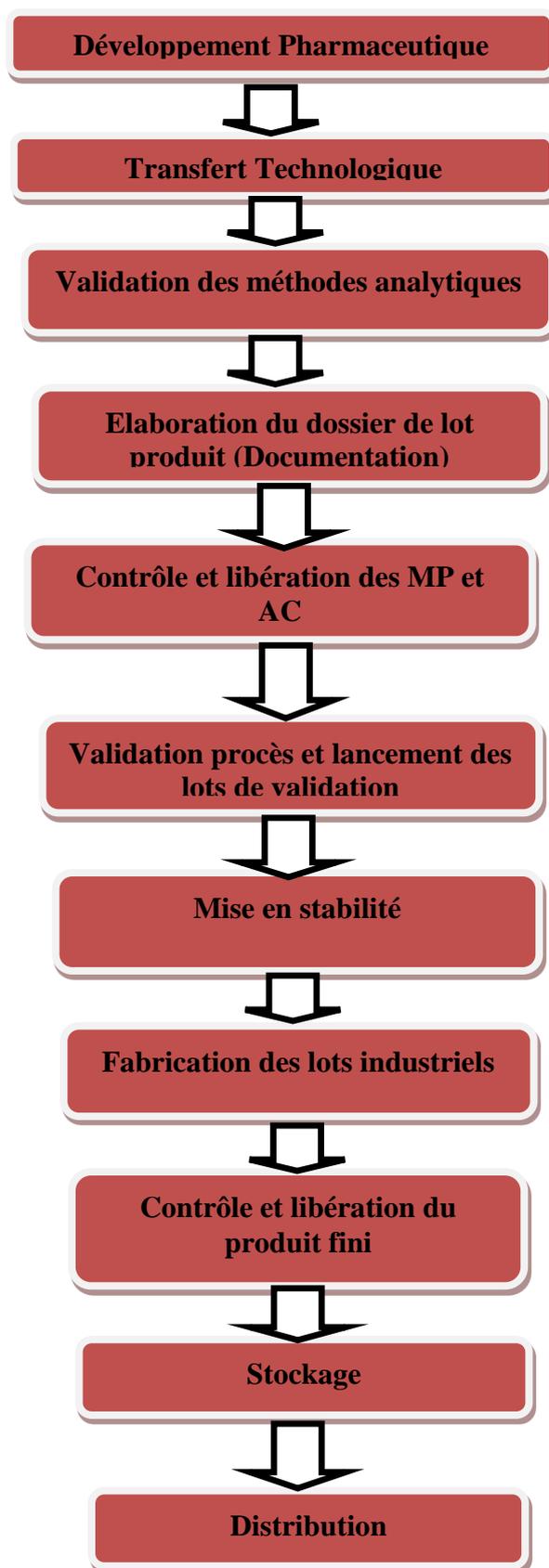


Figure 13 : Domaine d'application du système qualité à Biopharm

Caractère d'obligation

Le contenu de ce Manuel de la Qualité doit être connu, compris et appliqué par tout le personnel de Biopharm, en fonction des responsabilités de chaque poste de travail.

4. SYSTEME DE GESTION DE LA QUALITE

Il est nécessaire d'avoir une vision globale sur les processus et leurs interactions et on a trouvé qu'une cartographie des processus serait favorable pour le manuel qualité et la démarche qualité pour ainsi représenter schématiquement l'organisation de la structure.

4.1. Les processus de Biopharm

La cartographie est considérée comme étant le premier support de communication de l'industrie.

Au niveau de notre Manuel Qualité, nous avons choisi de promouvoir son côté pédagogique en interne et donc de communiquer sur la cartographie des processus.

Pour cela nous avons apporté une valeur ajoutée au manuel existant par notre conception d'une cartographie synthétique en détaillant les interactions entre les processus du système.

Sachez qu'un processus est une activité au sein du laboratoire qui transforme les éléments d'entrés en éléments de sortie, répartie en 3 catégories :

➤ **Les Processus de réalisation :**

Ils correspondent à la réalisation du produit ou du service et correspondant ainsi à l'activité « métier » de l'organisation de Biopharm.

➤ **Les processus de support :**

Appelés également processus de soutien, ils représentent l'activité interne de Biopharm, permettant d'assurer le bon fonctionnement de l'entreprise, il peut s'agir par exemple de la gestion financière, de la gestion des ressources humaines, la formation, etc.

➤ **Les processus de management :**

Appelés parfois processus de pilotage, ils correspondent à la détermination d'une politique et d'une stratégie pour l'organisation et au pilotage des actions mises en œuvre pour atteindre ses objectifs.

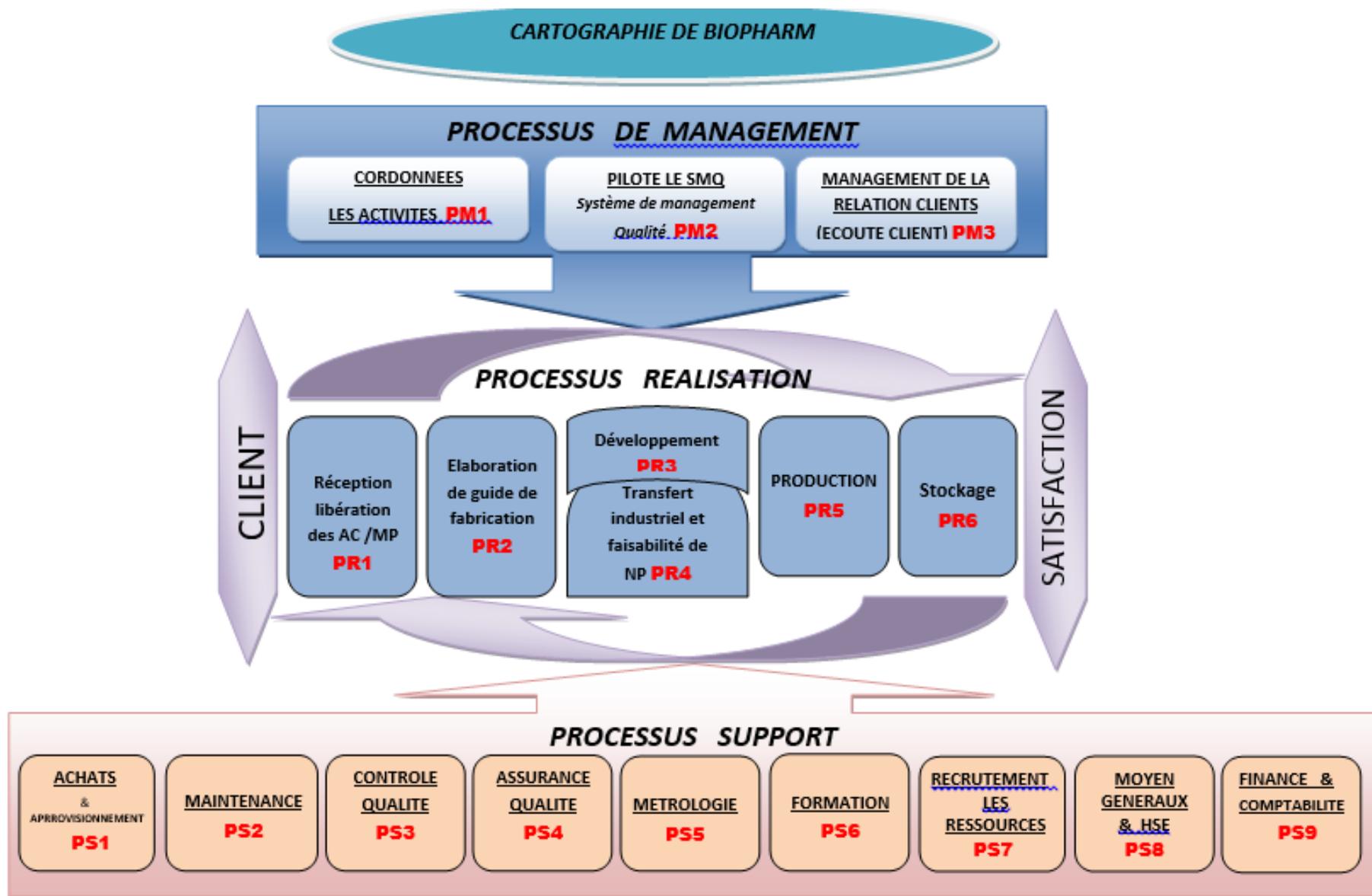


Figure 14 : Cartographie de Biopharm

4.1.1. Les Interactions entre les processus :

La représentation de la cartographie des processus, nous a permis d'identifier les 3 familles d'activités essentielles dans le laboratoire Biopharm, à savoir dans le domaine du management, de la réalisation et de production, ainsi que les activités classées support.

Donc notre système de mise en place est basé sur un système basé sur des processus identifiés qui seront le socle pour implémenter notre système d'assurance qualité, donc cette cartographie doit être complétée par des informations complémentaires à travers une matrice de corrélation entre processus.

Selon la Norme Iso 9001, nous devons évoquer les interactions entre les processus dans le contenu du Manuel Qualité.

Alors pour présenter les interactions, on a déployé une matrice d'interactions qui permet de faire apparaître les liens entre chaque processus. Cet outil constitue un bon support de communication.

Une interaction est une zone d'échange, une inférence entre deux processus, c'est à ce point que circulent et se rencontrent les données d'entrée et de sortie, ainsi que la valeur assujettie au processus.

Les interactions sont utiles à connaître car elles assurent une continuité des processus (une certaine fluidité quand tout se passe bien), il est donc instructif de s'y intéresser.

Tableau 2 :Matrice d'interactions entre les processus

Processus Fournisseurs Processus Clients	MANAGEMENT			REALISATION					SOUTIEN						
	PM1	PM2	PM3	PR1	PR2	PR3	PR4	PR4-1	PS1	PS2	PS3	PS4	PS5	PS6	PS7
PM1		X	X		X	X	X		X	X					X
PM2			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PM3	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PR1		X	X		X		X		X	X	X	X	X		
PR2		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X
PR3		X	X		X						X			X	
PR4		X	X	X					X	X	X	X	X		X
PR4-1		X	X	X	X		X		X	X	X	X	X		X
PS1		X	X		X			X						X	
PS2		X	X		X			X	X					X	
PS3		X	X		X			X	X					X	
PS4		X	X		X			X	X					X	
PS5		X	X		X										
PS6		X	X			X		X	X	X	X	X			
PS7		X	X		X		X		X	X	X	X	X		

3.1. Gestion de la documentation :

Le laboratoire Biopharm dispose déjà d'une procédure maitresse écrite et approuvée intitulée « gestion des procédures ». Cette procédure nous a permis de comprendre la manière dont la documentation est gérée et maîtrisée.

Suite à notre analyse de l'ensemble des activités au sein du laboratoire, nous avons établi et défini les processus relatifs aux différentes activités dont certaines procédures existaient déjà.

Nous avons établi le processus de gestion documentaire qui englobe la maîtrise et le contrôle des procédures et des enregistrements dans sa globalité.

Ci-dessous le schéma du processus en question :

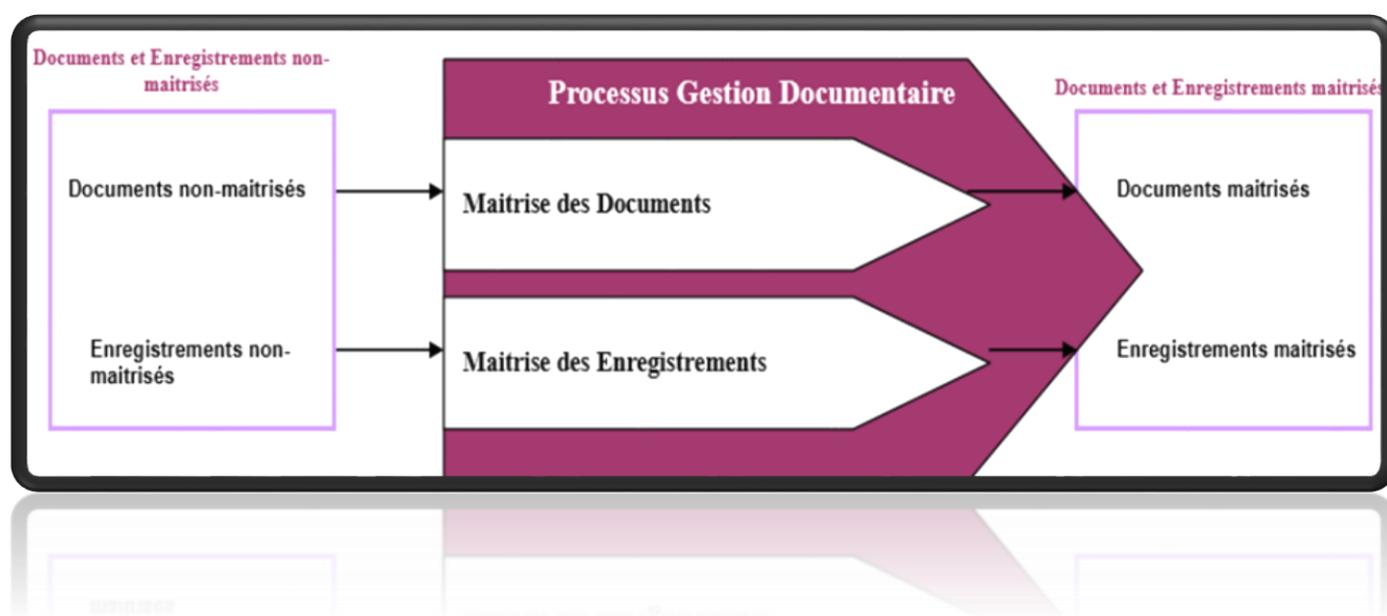


Figure 15 : Processus de gestion documentaire

De cette manière, nous avons rassemblé et identifié l'activité de maîtrise et de gestion de cette activité en définissant les interactions en amont et en aval des éléments d'entrée et de sortie de cette activité.

D'autres solutions sont disponibles pour optimiser leur système documentaire.

Les points d'optimisation sont proches des avantages d'une GED (Gestion Electronique Des Documents) :

- Faciliter la revue des documents en diminuant le nombre de vérificateurs du document, tout en conservant un contenu de qualité et une approbation faite par l'Assurance Qualité,
- Optimiser la rédaction des documents en étant court et concis, ne garder que l'essentiel et ainsi faciliter la lecture et la compréhension des documents,
- Mettre en place un système de renouvellement de document. En effet, les documents, et surtout les procédures, doivent être revus périodiquement (tous les 2, 3 ans). Afin de gagner du temps et des

ressources, un système de renouvellement peut être mis en place qui va permettre de renouveler l'approbation du document pour 3 ou 4 ans supplémentaires si aucune modification n'est réalisée sur le processus. Ainsi le document sera réellement revu au bout de 2 cycles de vie si aucune modification sur le processus n'est apportée,

- Grouper les documents ayant une utilisation proche afin de réduire le nombre global de documents.

4.2.1. Maitrise des documents :

Deux catégories de documents doivent être distinguées :

- **Les documents contrôlés** qui sont les documents relatifs à la description et à l'enregistrement des informations relatives au système qualité.
- **Les documents non contrôlés**, dont le contenu est laissé à l'initiative et à la responsabilité de chaque secteur.

Ce processus permet de gérer l'intégralité du cycle de vie, création, diffusion, modification, classement et archivage d'un document qualité du SMQ de l'entreprise. La procédure maitrise des documents traduisant ce processus et met en avant les différents documents du système comme

- **MQ** = Le Manuel Qualité
- **PROC** = La procédure
- **ORG** = Les documents organisationnels
- **MO** = Les modes opératoires
- **SPEC** = Les spécifications
- **DMR** = Device Master records
- **CdC** = Cahier des charges
- **FORM** = Formulaire d'enregistrement

Cette procédure permet également de mettre en place le système de classement et d'organisation des documents avec un système de référencement et de numérotation par secteur d'activité. Cela nous permet de définir un cartouche type de document :

	Type de document : TITRE DU DOCUMENT	Référence	
		Version :	
		Date d'application	
		page	

Figure 16 : Cartouche type de document qualité

Une formalisation de l'ensemble des documents qualité a été faite non pas sous la forme de la traditionnelle pyramide documentaire, mais avec un système de double pyramide qui n'est certes pas révolutionnaire mais apporte un peu d'évolution dans l'approche standard de la gestion documentaire. Ce système de double pyramide permet de hiérarchiser les enregistrements entre eux et donc de distinguer des enregistrements organisationnels, des cahiers des charges, des spécifications et des nombreux enregistrements de données brutes.

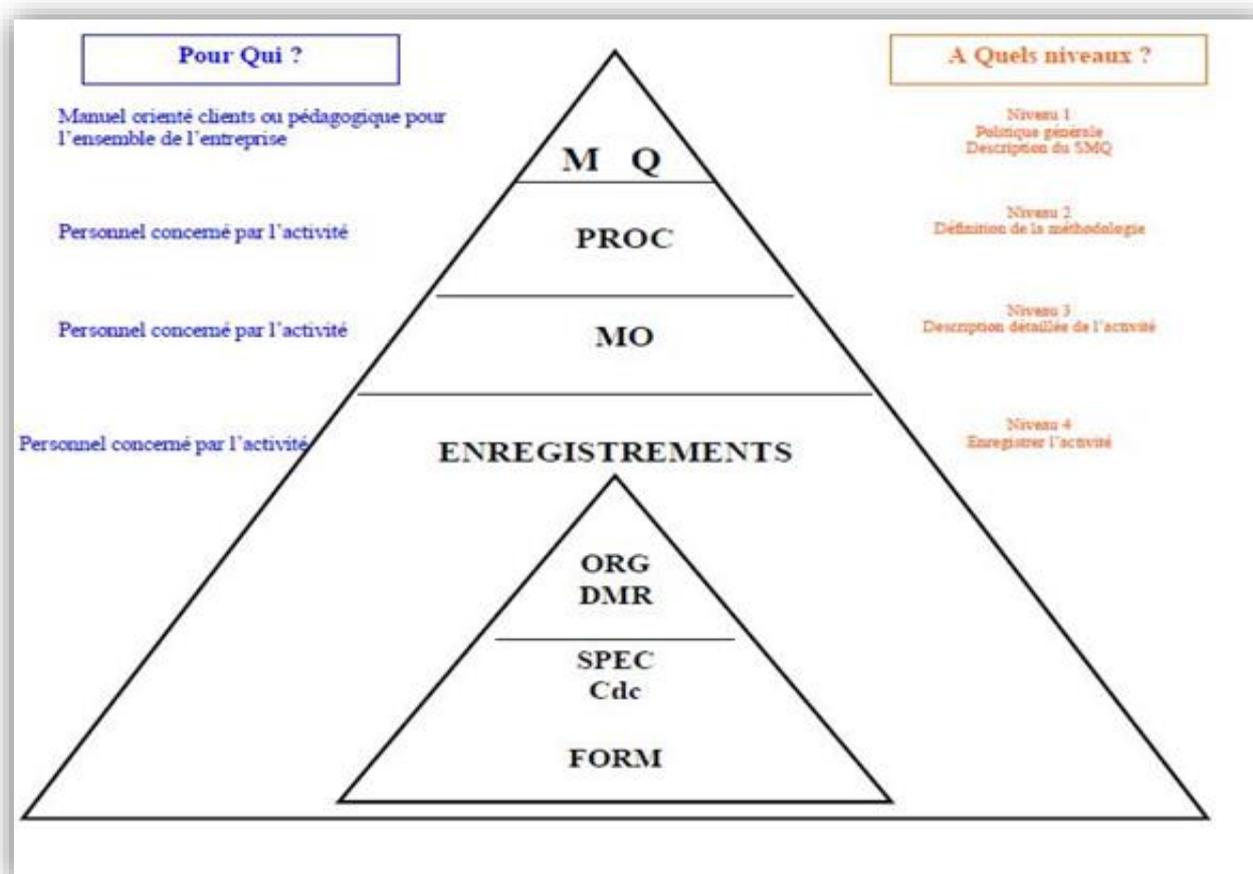


Figure 17 : Double pyramide de la gestion documentaire

Le Manuel de la Qualité (MQ) est un document qui permet d'organiser l'entreprise, car il contient la politique générale d'entreprise, ainsi que la cartographie des processus avec l'ensemble interactions.

Les enregistrements eux ont le rôle de prouver et de justifier l'activité réalisée. La deuxième pyramide concerne en premier stade les enregistrements de type ORG qui correspondent à des documents organisationnels (organigramme de fabrication, fiche processus...) et le DMR (Device Master Record) qui comprend l'ensemble des informations et des spécifications concernant un produit ou une famille de produits. Les enregistrements de la deuxième strate sont émis par l'activité quotidienne.

3.1.2. Maîtrise des enregistrements :

Ce processus définit comment gérer les enregistrements au sein de BIOPHARM en prenant en compte l'intégralité du cycle de vie d'un enregistrement (vérification, classement, archivage et élimination). On a distingué 2 types d'enregistrements :

- **Les enregistrements à données et versions dynamiques** : qui permettent de fixer la base du système qualité et le savoir-faire des activités de l'entreprise. Ils ne sont pas figés dans le temps donc évolutifs (MQ – PROC – MO – ORG – DMR – SPEC – FORM). Ces enregistrements peuvent évoluer par leur contenu (modification prise en compte par une traçabilité des dates directement sur le document lui-même) ou une modification du Master qui se traduira par une nouvelle version (gestion des versions sur le document master).
- **Les enregistrements à données statiques** : qui sont utilisés au quotidien dans l'activité qui permettent l'enregistrement de données figées dans le temps (données brutes expérimentales).

Le service « Assurance Qualité » doit veiller à l'élaboration des documents, leur révision, leur approbation, leur diffusion, ainsi que leur mise à jour et leur archivage. Les documents doivent être contrôlés à plusieurs niveaux :

- Ils sont revus et approuvés avant leur application pratique ;
- Ils sont mis à jour lorsque cela s'avère nécessaire ;
- Ils sont identifiés par l'apposition du cachet qui reflète le statut du document (conforme à l'original ; copie contrôlée ; copie non contrôlée ; en projet ; annulée et remplacée,... etc.) ;
- La version en vigueur des documents applicables se trouve disponible dans les postes de travail des utilisateurs ;
- Les copies des anciennes versions des documents en vigueur sont détruites lors de la diffusion de la nouvelle version sauf les originaux identifiés qui sont archivés au niveau de l'assurance qualité.
- Ils sont conservés, contrôlés et archivés durant les périodes de temps spécifiés par le logiciel Qualipro DOC.

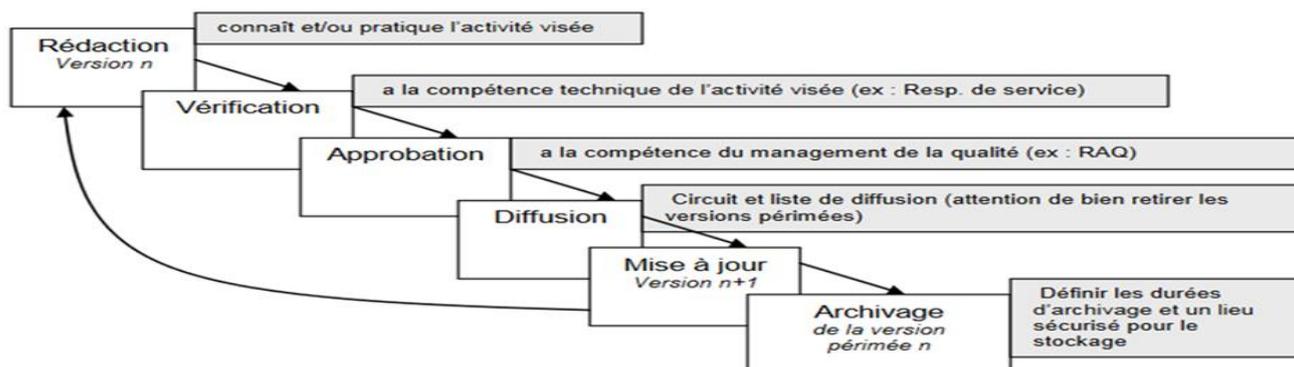


Figure 18 : Synoptique de la gestion d'un document

4. RESPONSABILITES

La mise sur le marché de médicaments de qualité est la conséquence de l'engagement de la direction à respecter les normes avec la participation de tout le personnel de l'entreprise.

5.1. Responsabilités de la Direction

Le leadership est essentiel à la mise en place et au maintien de l'engagement qualité de l'entreprise et de la performance du système qualité pharmaceutique de Biopharm.

La direction doit avoir une part de responsabilité très importante envers ses employés en termes de Qualité. Le système de Management de la Qualité et la volonté d'amélioration continue qui en découle, doivent être exprimés et communiqués clairement dans une stratégie et une politique générale ou qualité d'entreprise.

5.1.1. Engagement de la direction.

L'engagement de la direction pour garantir une démarche qualité est un facteur primordial de succès.

La Direction générale de Biopharm doit être convaincue de la nécessité de conduire le changement interne de l'entreprise, et s'assurer que son système qualité est mis en place, entretenu et amélioré par le biais du Manager du site et le responsable assurance qualité, elle doit s'engager à développer, à implanter le Système de la Qualité, son monitoring et son suivi afin d'améliorer continuellement son efficacité. Pour ce faire, il faudra :

1. Participer à la conception, au déploiement, à la surveillance et à la maintenance d'un système qualité pharmaceutique efficace ;
2. Démontrer un soutien fort et visible au système qualité pharmaceutique et s'assurer de sa mise en œuvre au sein de l'ensemble de l'organisation ;
3. Assurer un processus de communication efficace et opportun pour faire remonter les problèmes de qualité au niveau d'encadrement approprié ;
4. Définir les fonctions, tant d'un point de vue individuel que collectif, les responsabilités, les autorités et les relations existantes entre toutes les unités constitutives de l'organisation et liées au système qualité pharmaceutique. S'assurer de la communication et de la compréhension de ces interactions à tous les niveaux de l'organisation. Une structure/ unité indépendante dédiée à la qualité est une exigence régionale et doit disposer de l'autorité suffisante pour assumer ses responsabilités vis-à-vis du système qualité pharmaceutique.
5. Conduire des revues de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit et du système qualité pharmaceutique ;
6. Promouvoir l'amélioration continue ;
7. Engager les ressources appropriées.

5.1.1.1. La revue de direction :

On a constaté que la revue de direction est un élément essentiel qui doit être inclus dans le manuel qualité comme exigé par les ICH Q 10.

La revue de direction est une réunion de la direction d'entreprise qui a lieu régulièrement selon une fréquence définie. Cette revue permet de gérer l'entreprise dans sa globalité.

Le schéma ci-après permet de visualiser la revue de direction du système de management de la qualité, et la place qu'elle tient dans le cycle d'amélioration continue.

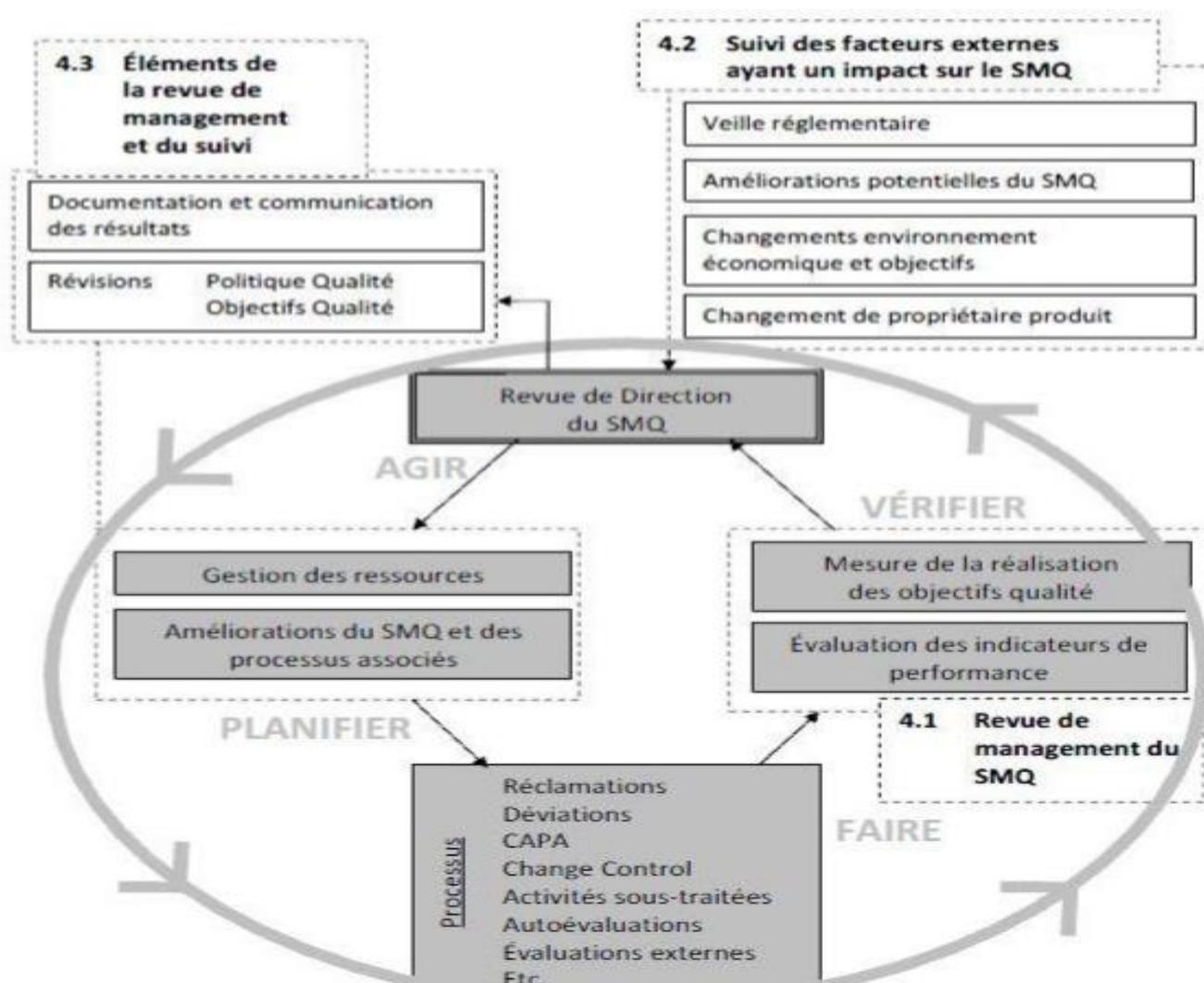


Figure 19 : Schéma illustrant la revue de direction. [7]

5.1.2. Politique de la qualité à BIOPHARM :

La politique générale de l'entreprise permet de formaliser et de communiquer sur l'engagement de la direction à s'investir dans les objectifs. Elle permet également de communiquer sur la stratégie d'entreprise établie par la direction.

La politique générale se traduit donc en stratégie globale où il en découle une stratégie opérationnelle avec des objectifs opérationnels clairs et compris par l'ensemble du personnel.

Pour satisfaire l'exigence croissante des clients en termes de qualité, de coût, de délai, de service, Biopharm doit investir dans les hommes et le matériel et développer une organisation pour répondre aux standards BPF de la norme européenne, pour se faire :

- a) La direction doit définir une politique qualité décrivant les orientations et les intentions générales de l'entreprise en faveur de la qualité ;
- b) La politique qualité doit inclure l'obligation de se conformer aux exigences réglementaires et doit faciliter l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique.
- c) La politique qualité doit être communiquée et comprise par le personnel, à tous les niveaux de l'entreprise.
- d) La politique qualité doit être régulièrement revue afin d'assurer son efficacité en continu.

5.1.3. Structure du plan qualité :

Pour permettre de maîtriser la construction du SMQ, on a proposé un tableau de planification de l'ensemble de la démarche qualité. Qui sera un guide pour les collaborateurs n'ayant pas une vision globale de ce système et de sa construction, donc ce document va permettre de répondre naturellement à un besoin d'organisation et va être bénéfique pour le Manuel qualité.

Tableau 3 : Planification de la démarche qualité

Activité	Processus	Actions à réaliser	Résultats attendus
Politique générale	Politique générale d'entreprise	Ajustement entre les objectifs personnels, la stratégie et les objectifs de la politique générale d'entreprise.	Cohérence entre la politique générale, la stratégie, les objectifs stratégiques, la stratégie et les objectifs opérationnels
Cartographie	Cartographie	-Mise à jour de la cartographie -Vérification de l'application de la cartographie dans l'activité.	Cartographie cohérente avec l'activité
Manuel Qualité	Manuel Qualité	-Finaliser et valider les interactions -Réaliser la partie de description de Biopharm -Mise à jour de l'organigramme	- Approbation de l'ensemble des interactions - Mettre en avant les points forts de la société de façon brève. - Organigramme validé
Amélioration	Audit	-Formalisation du planning d'audits approuvé en revue de direction -Réaliser les audits du planning selon le SMQ -Utilisation des documents qualité du SMQ.	-Planning formalisé. -Audit réalisé et interface avec la gestion des améliorations du point de vue opérationnel
	Gestion des améliorations	-Réception et traitement des premières améliorations	-Améliorations traitées, gérées et lancement de CAPA plus important
	Gestion des risques	-Réunion pour mettre en place la gestion des risques. -Revue de la procédure, de la politique, du plan de gestion des risques.	-Approbation ou modification des documents qualité -Définir les analyses de risques et les ressources
Achats	Evaluation des achats	-Répertorier et évaluer les achats	Achats référencés et évalués
	Gestion des demandes d'achats	-Mettre en place les indicateurs.	Indicateurs en place et pilotage du processus d'achat
	Suivi de la qualité des achats	-Mettre en place les indicateurs.	Indicateurs en place et pilotage du processus d'achat
Gestion documentaire	Maîtrise des documents	-Mise à jour de certains documents qualité.	Mise à jour du système documentaire sur les documents existants avant le SMQ
	Maîtrise des enregistrements	-Définir l'ensemble des enregistrements du SMQ.	-Liste des ENR du SMQ

		-Ecrire la procédure de maîtrise des enregistrements.	-Procédure réalisée
Ressources humaines	Recrutements	-Faire le point sur les documents qualité existants. -Définir la méthodologie de recrutement et leur gestion	-Méthodologie et définition de la gestion des recrutements -Liste des documents qualité existants et à faire
	Formation	-Définir la stratégie de formation et les documents qualité	Stratégie de formation définie pour rédiger la procédure et formaliser la gestion des formations
	Entretien individuel	-Définir la stratégie d'entretien et les documents qualité	Stratégie d'entretien individuelle définie
Qualification et Validation	Qualification des équipements et systèmes	-Définir et approuver les VMP et la stratégie de qualification	-Documents rédigés et approuvés prêt à être communiqués -Liste des équipements à qualifier
Veille réglementaire et Normative	Veille réglementaire et normative	-Définition des documents qualité et de la stratégie de veille.	-Documents qualité en place et prêt à être communiqués

De façon générale et pour une bonne planification qualité, Biopharm doit répondre à des exigences :

- Définir et communiquer les objectifs de la qualité par la direction générale de Biopharm.
- L'engagement de tous les échelons de l'entreprise pour atteindre les objectifs de la qualité.
- Les objectifs de la qualité doivent s'aligner sur la stratégie de l'entreprise et correspondre à la politique qualité.
- Etablir des indicateurs de qualité en rapport avec les objectifs de la qualité. Ils feront l'objet de monitoring et les résultats seront utilisés pour l'amélioration du Système.

5.1.4. Gestion des ressources :

La Direction Générale de BIOPHARM doit s'engager à déterminer et à fournir les ressources appropriées (humaines et matérielles) afin que le système de la qualité soit implémenté et maintenu de façon appropriée et à améliorer continuellement son activité, pour ce faire, il faut :

- a) Déterminer et donner les moyens suffisants et adéquats (humain, financier, matériel, et en termes d'installations et d'équipements) pour mettre en place et maintenir le système qualité pharmaceutique et pour améliorer continuellement son efficacité.
- b) Assurer que les ressources sont convenablement utilisées pour un produit, processus ou site.

5.1.5. Communication interne :

Notre vision sur la communication qualité est la suivante :

L'efficacité optimale d'un système et d'une organisation ne pourront être totalement révélées que par une communication réfléchie donc, cohérente et pédagogique.

A l'intérieur de l'entreprise la communication doit être assurée entre les différents niveaux et fonctions par :

- La documentation du système et sa diffusion ;
- Les circuits d'information établis pour les activités possédant une incidence sur la qualité des produits ;
- Des réunions (comptes rendus).
- Des affiches.

La Direction Générale doit faciliter toutes les lignes de communication internes.



Figure 20 : Les points stratégiques de communication Qualité dans une entreprise

5.2. Responsabilités du personnel :

La Direction Générale de BIOPHARM doit définir la responsabilité et l'autorité des différentes fonctions, ainsi que leurs rapports dans l'organisation.

Si la personne responsable d'une fonction est absente, ses responsabilités seront assumées par son supérieur immédiat, qui pourra, toutefois, déléguer sa réalisation pratique.

Les responsabilités de l'entreprise sont assumées par les employés des postes clés à BIOPHARM qui sont le directeur du site, le pharmacien responsable, le responsable Assurance Qualité, le responsable de Production et le responsable du Contrôle de la Qualité.

❖ **Directeur du Site** : Il doit :

- Mettre en œuvre la politique de production et de développement définie par la Direction générale.
- Exercer l'autorité hiérarchique sur l'ensemble du personnel de l'unité et mobiliser toutes les ressources humaines indispensables à la réalisation des objectifs assignés par la direction générale.
- Assurer la coordination et le contrôle des activités des différentes structures de l'unité production, finances, assurance qualité, approvisionnement, maintenance et développement.

❖ **Pharmacien Responsable**

Le Pharmacien Responsable doit certifier avant toute libération que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé selon les BPF et selon le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

❖ **Responsable Assurance Qualité**

Le Responsable Assurance Qualité doit :

- Identifier et évaluer les problèmes ayant un rapport avec la qualité,
- Réalise des auto-inspections périodiques,
- Propose des solutions aux problèmes de qualité et vérifie qu'ils ont été résolus (actions correctives),
- Réalise des actions afin de prévenir l'apparition de problèmes de qualité (actions préventives),
- contrôle les produits non conformes jusqu'à ce que des actions correctives aient été prises et communique à la Direction les problèmes en matière de qualité.

❖ **Responsable laboratoire contrôle de la qualité**

Le rôle du responsable LCQ est d'évaluer et analyser les produits dans toutes les étapes de la fabrication, des matières premières aux produits finis.

❖ **Responsable Production**

Le Responsable Production doit :

- S'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes, selon les processus validés.

- S'assurer que les locaux et le matériel de production utilisés dans les processus sont entretenus et qualifiés;
- Garantir qu'une formation initiale et continue du personnel de la production est assurée et adaptée aux besoins.

6. GESTION DES RESSOURCES

BIOPHARM Industrie doit fournir toutes les ressources nécessaires pour la mise en œuvre et l'amélioration du Système d'Assurance de la Qualité et la gestion des risques.

6.1.Ressources humaines

Le personnel qui est en contact direct avec le produit (préparation, compression, conditionnement primaire et secondaire, contrôle qualité,...etc.), ainsi que le personnel chargé de la maintenance des équipements de production doit avoir des compétences bien précises (études, formation, expérience) qui sont définies dans les fiches de poste.

Afin de disposer du personnel nécessaire, en quantité et compétence, le service de Ressources Humaines, en collaboration avec les différents services, doit indiquer à la Direction les besoins en matière de personnel. Le responsable du service de Ressources Humaines doit :

- Déterminer et documenter les compétences nécessaires pour chacune des fonctions et postes en matière d'études, de formation et d'expérience.
- Connaître le niveau d'études, la formation et l'expérience du personnel de l'entreprise et maintenir des fiches actualisées.
- Dispenser la formation nécessaire, établir le plan de formation et le maintenir à jour face à de nouvelles nécessités.

Tout le personnel de l'entreprise doit connaître :

- La politique de qualité ;
- Les exigences du Système de la Qualité ;
- La nécessité de satisfaire aux BPF et aux exigences des autorités responsables ;
- L'impact de son travail sur la qualité des produits ;
- Leurs rôles et responsabilités ;
- Les conséquences des déviations dans l'application des procédures.



Figure 21 : Processus de la gestion des ressources humaines

6.1.1. La formation

La formation fait partie intégrante d'un système qualité. Il est important que la direction participe à ces formations pour montrer leur engagement et l'importance de la démarche qualité et ainsi sensibiliser le personnel entier de l'entreprise.



Figure 22 : Cycle de formation

Le but de l'optimisation du système de formation est de conserver un niveau de connaissance suffisant des collaborateurs tout en réduisant le temps, le nombre et le coût des formations.

Pour cela on peut mettre en place des formations « flash » inclus dans le planning de formation annuelle. Ce sont des formations de courte durée, sur un sujet précis, réalisées en interne et qui permettent de remettre rapidement à jour les connaissances. Elles peuvent notamment être mises en place lors de CAPA pour re-sensibiliser de manière formelle le personnel et ainsi éviter une future erreur causée par un oubli ou un manque de connaissance.

L'optimisation consiste aussi à adopter un nouveau mode de formation constitué par l'e-learning. C'est un nom générique pour la rencontre des formations et d'interne. Ce terme désigne les formations réalisées par l'intermédiaire d'un réseau. Le principal avantage de ce type de formation est qu'elle permet au collaborateur de suivre son apprentissage à son rythme et selon ses disponibilités depuis son bureau. On gagne donc du temps de travail effectif sur site tout en conservant les formations. On évite également les frais liés au déplacement jusqu'au lieu de réunion si celui-ci est externe à Biopharm.

6.2. Parc Equipement /Matériel

Le matériel ainsi que les équipements font l'objet d'un plan de maintenance. Leur remise en état doit être menée de façon à ce qu'elle ne nuise pas à la qualité des produits. Ainsi le matériel défectueux est retiré du processus de production et du contrôle qualité et clairement étiqueté en tant que tel, toute cette gestion (acquisition, emplacement et statut) est gérée par le logiciel Qualipro (logiciel validé).

6.3. Environnement de Travail

Les conditions environnementales susceptibles d'affecter les produits, le personnel et/ou l'environnement extérieur doivent être identifiées et les mesures nécessaires afin de s'assurer qu'elles font l'objet de monitoring et sont maintenues sous contrôle.

Le personnel de BIOPHARM a la responsabilité de contribuer à l'instauration d'une ambiance de travail appropriée de par un comportement professionnel, en communiquant par exemple les défaillances détectées.

7. PRODUCTION ET CONTROLE DES PROCESSUS

La qualité des produits est le résultat de l'ensemble des étapes du cycle de vie.

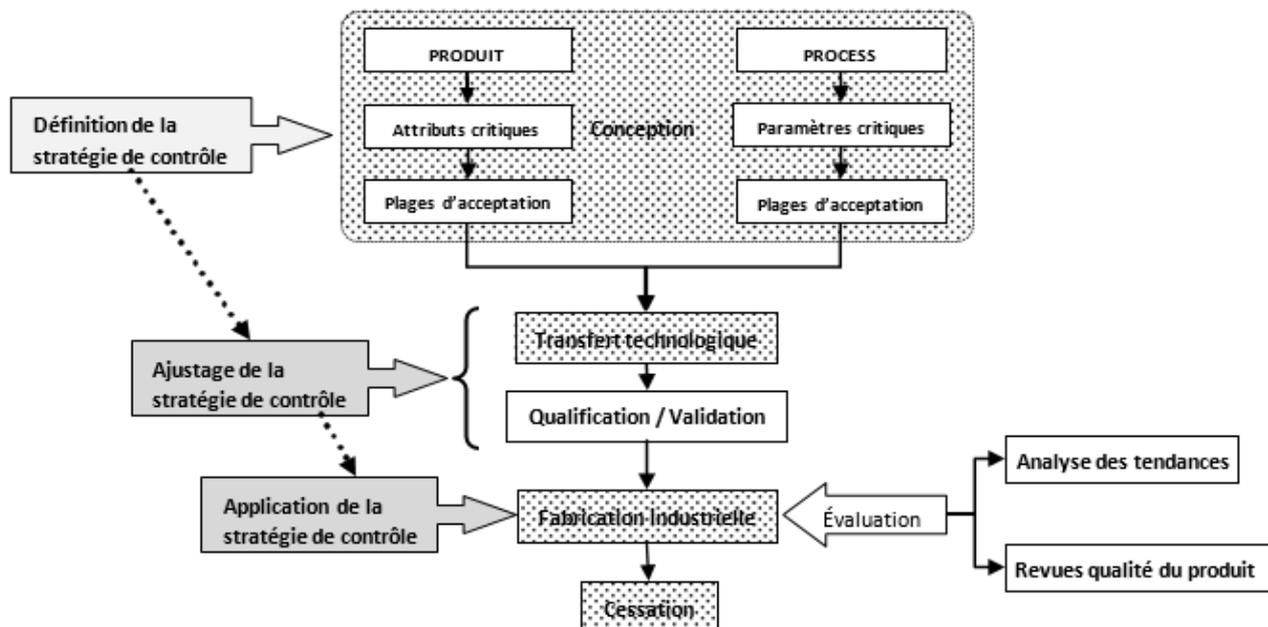


Figure 23 : La qualité des produits pharmaceutiques à travers les étapes de leur cycle de vie

7.1. Qualification

Ce processus qu'on a conçu, a pour but de mettre en place une démarche de qualification pour les équipements et systèmes pour s'assurer qu'ils répondent bien aux besoins au sein de l'activité de l'entreprise.

Le parc d'équipements doit être qualifié selon le planning établi dans le logiciel QUALIPRO, et tel que c'est décrit dans le Plan Directeur de Validation (PDV).

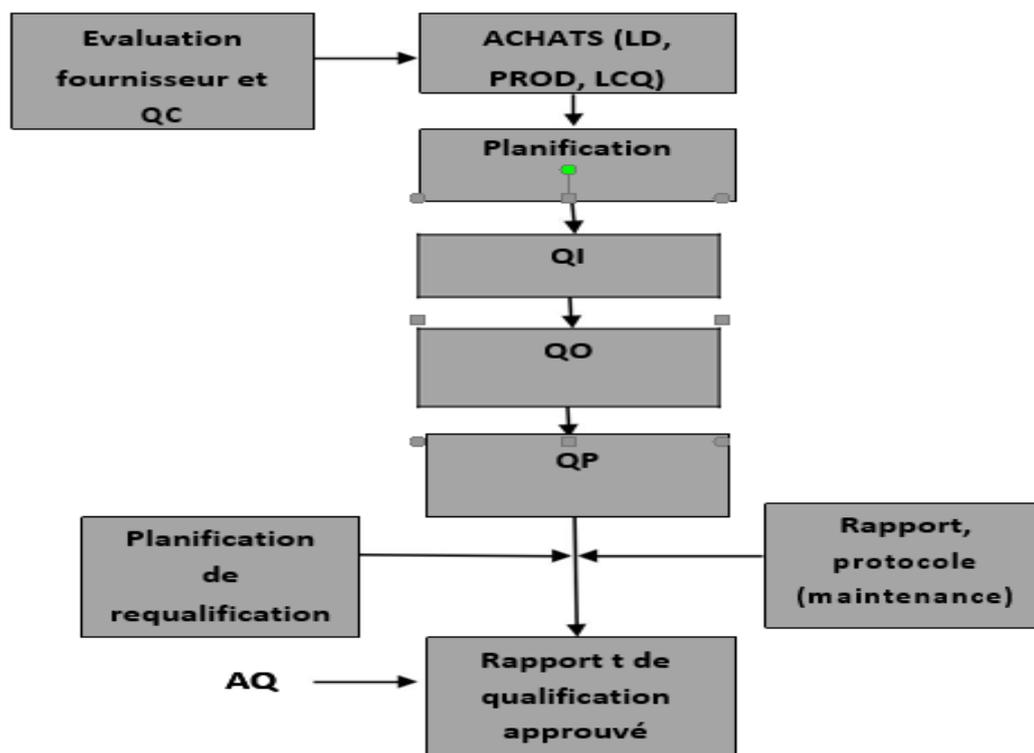


Figure 24 : Les étapes de la qualification

7.2. Validation

L'approche de la validation de Biopharm doit être conforme aux exigences réglementaires algériennes, aux normes et aux BPF ainsi au dossier d'AMM

Ce processus permet de réaliser une démarche de validation des méthodes, procédés et systèmes informatiques au sein de Biopharm

Tous les processus de fabrication et de conditionnement doivent être validés et revalidés tous les 2 ans, afin de décrire tous ces processus, un VMP (Validation Master Plan) serait utile pour expliquer la politique générale de validation au niveau de Biopharm

La validation des processus au niveau de Biopharm industrie doit englober l'ensemble des opérations suivantes :

- Procédés de fabrication.
- Procédés de nettoyage.
- Méthodes de contrôle analytiques et microbiologiques.

- Equipements et systèmes (utilités, production et laboratoire de contrôle qualité).
- Système informatique.
- Revalidation (périodique des systèmes et procédés, validation d'un nouveau projet et maîtrise des changements).

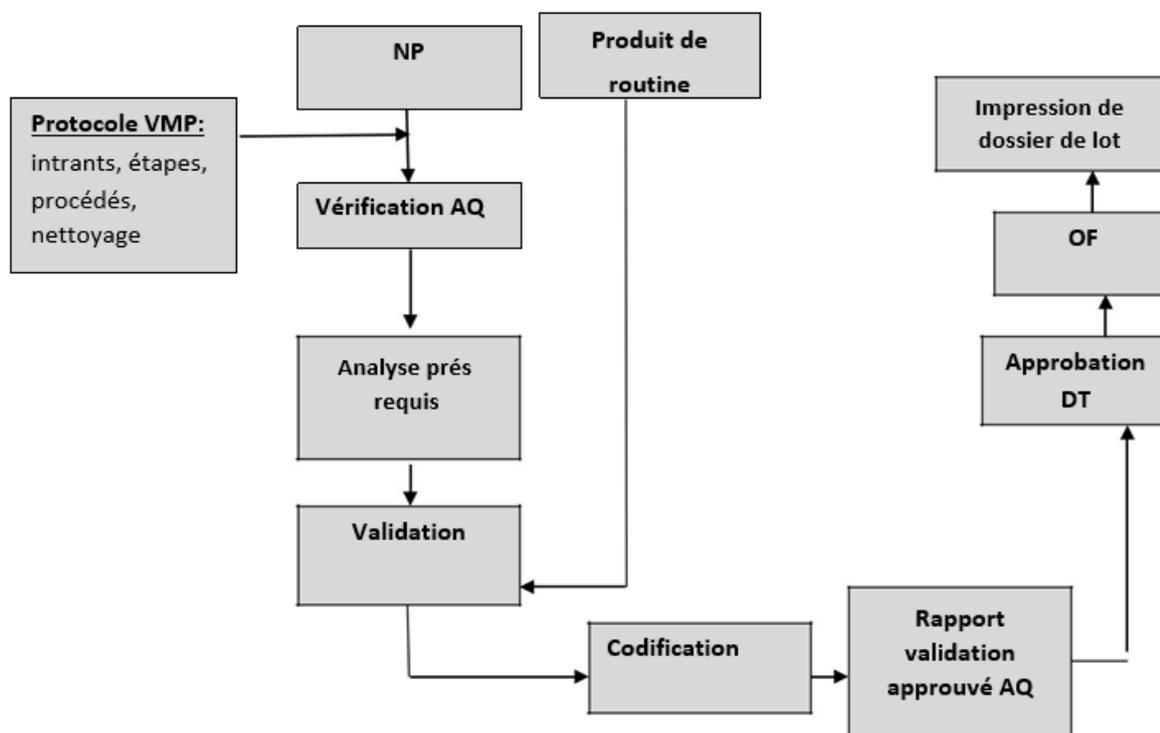


Figure 25 : Les processus de validation

Afin de répondre aux BPF, La Direction Générale doit mettre à disposition toutes les ressources nécessaires (équipements, personnel, ...) et installer un système de veille qualité pour assurer l'exécution et l'efficacité de la politique qualité.

7.3. Planification

La fabrication des lots doit se faire selon les ordres de fabrication lancés par le service Supply Chain comme dicté par la procédure d'édition des OF.

Le processus de planification de la réalisation du produit doit répondre aux exigences des autres processus du système qualité et cette planification dépend du degré d'urgence des commandes établi par le service commercial, en conformité avec les besoins des clients et la prévision des demandes futures, et elle est en lien directe avec l'achat et la disponibilité des intrants.

Le processus de réalisation du produit est décrit dans la procédure. Toutes ces activités doivent être enregistrés et conservés pour vérification.

7.4. Fabrication

La production est la principale activité de Biopharm et donc doit être réalisée sur la base des Ordres de Fabrication (OF) élaborés par le service Ordonnancement, selon des plannings annuels et mensuels de production. Toutes les étapes de fabrication depuis la pesée des matières jusqu'au conditionnement final du produit doivent être réalisées suivant des dossiers de lot préétablis et validés. Pour assurer la conformité des produits fabriqués, des contrôles réguliers doivent être exercés sur toute les étapes de la fabrication, y compris sur le conditionnement et l'étiquetage en s'appuyant sur les dossiers de lots, les procédures et les check liste d'inspection. Les équipements, les mesures et les appareils de surveillance adéquats doivent être disponibles pour procéder à ces contrôles. La disponibilité, l'étalonnage, la maintenance et l'utilisation adéquate de ces documents et équipements se doit d'être maîtrisée selon les procédures internes du système d'assurance de la qualité.

BIOPHARM Industrie, a également mis en place des procédures afin de documenter les exigences de propreté.

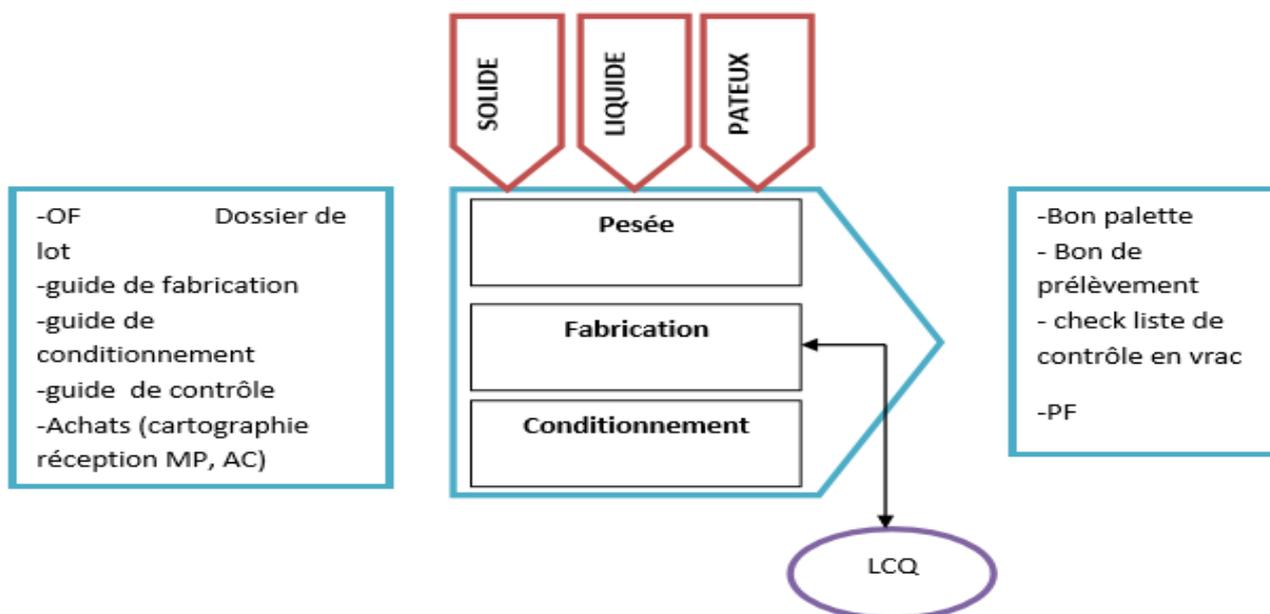


Figure 26 : Processus de production

7.4.1. Contrôle du processus

Le processus doit être contrôlé par :

- L'utilisation de procédures et modes opératoires validés et en vigueur,
- L'entretien et qualification des équipements (étalonnage compris),
- L'habilitation du personnel intervenant dans le processus.
- Plan CAPA suite aux constats d'anomalies et vérification des dossiers de lots.
- Les revues annuelles des produits.
- Les indicateurs de performance production et qualité.

7.4.2. Les indicateurs de performance

Les indicateurs de performance sont des mesures qui donnent à un moment donné le niveau d'une activité ayant un objectif déterminé, sur une période déterminée.

Exemple : Nombre de non-conformités sur le produit A / Nombre total de lots de l'ensemble des produits.

La direction de Biopharm doit assurer l'évaluation des indicateurs de performance qui sont utilisés pour surveiller l'efficacité des processus dans le système de qualité pharmaceutique, comme :

- Réclamations, déviation, CAPA et processus de gestion de changement.
- Retour d'information des activités externalisées.
- Les évaluations externes telles que les inspections et les audits des clients.

Ces indicateurs de performance permettent la mesure d'un objectif par une quantification (soit en termes de pourcentage, soit en délai, soit en ratios) permettant d'apprécier la qualité d'un service afin de conclure sur la performance des procédures et la qualité des produits de Biopharm Industrie.

7.4.3. Contrôle du produit

Le contrôle qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication. L'ensemble des processus mis en place garantit que les analyses ont été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis sont libérés et conformes à la qualité requise, dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire et des standards internationaux (ICH, ISO, Pharmacopée, ...).

Le laboratoire nécessite un personnel formé et en nombre suffisant, des infrastructures adéquates et d'équipements modernes et qualifiés garantissant ainsi aux clients de BIOPHARM des produits de bonne qualité.

Le produit fini exige un contrôle lors de sa libération mais aussi tout au long de son cycle de vie avec des études de stabilité normales pour les trois lots de validation et des études de stabilité commerciale selon les recommandations internationales ICHQ1A pour confirmer leur durée de validité et d'utilisation dans les conditions d'emballage et de stockage spécifiées.

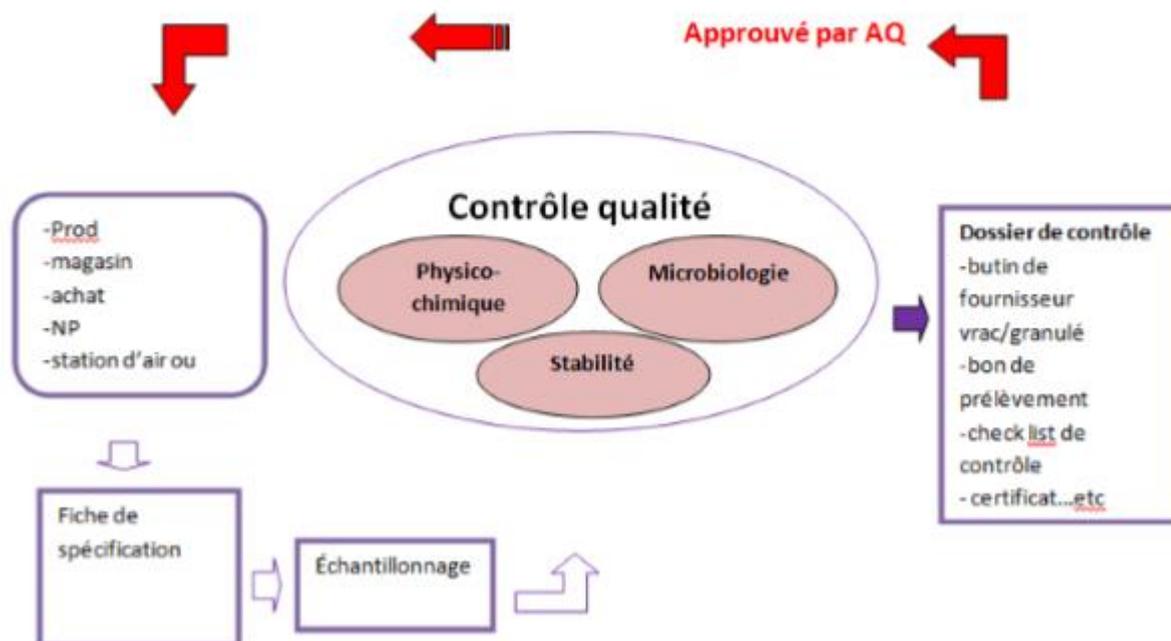


Figure 27 : Processus du contrôle qualité

7.4.4. Contrôle des achats

La maîtrise des achats est un point important dans une structure de recherche et développement. Le processus d'achats est un processus d'appui et donc transverse à l'ensemble du système.

Le premier objectif est d'organiser un circuit des achats par une méthodologie uniforme afin de pouvoir les gérer efficacement. Le second objectif est de pouvoir ainsi anticiper sur le budget de la société et faciliter la gestion et le suivi du paiement des factures.

Enfin, le dernier objectif est de permettre la mise en place d'un suivi de la qualité des achats et ainsi de suivre et d'évaluer les fournisseurs, prestataires et sous-traitants de l'entreprise.

L'objectif est donc de gérer les achats pour maîtriser les fournitures / prestations et opérations de sous-traitances et ainsi établir une relation de confiance entre l'entreprise et ses fournisseurs / prestataires et sous-traitants.

Cette procédure s'applique à tous les achats de :

- Matières Premières/Articles de Conditionnement
- Intrants LCQ et R&D
- Pièces de rechange et consommables
- Outillages
- Equipements, matériels et accessoires
- Articles de nettoyage, habillage.
- Prestations.

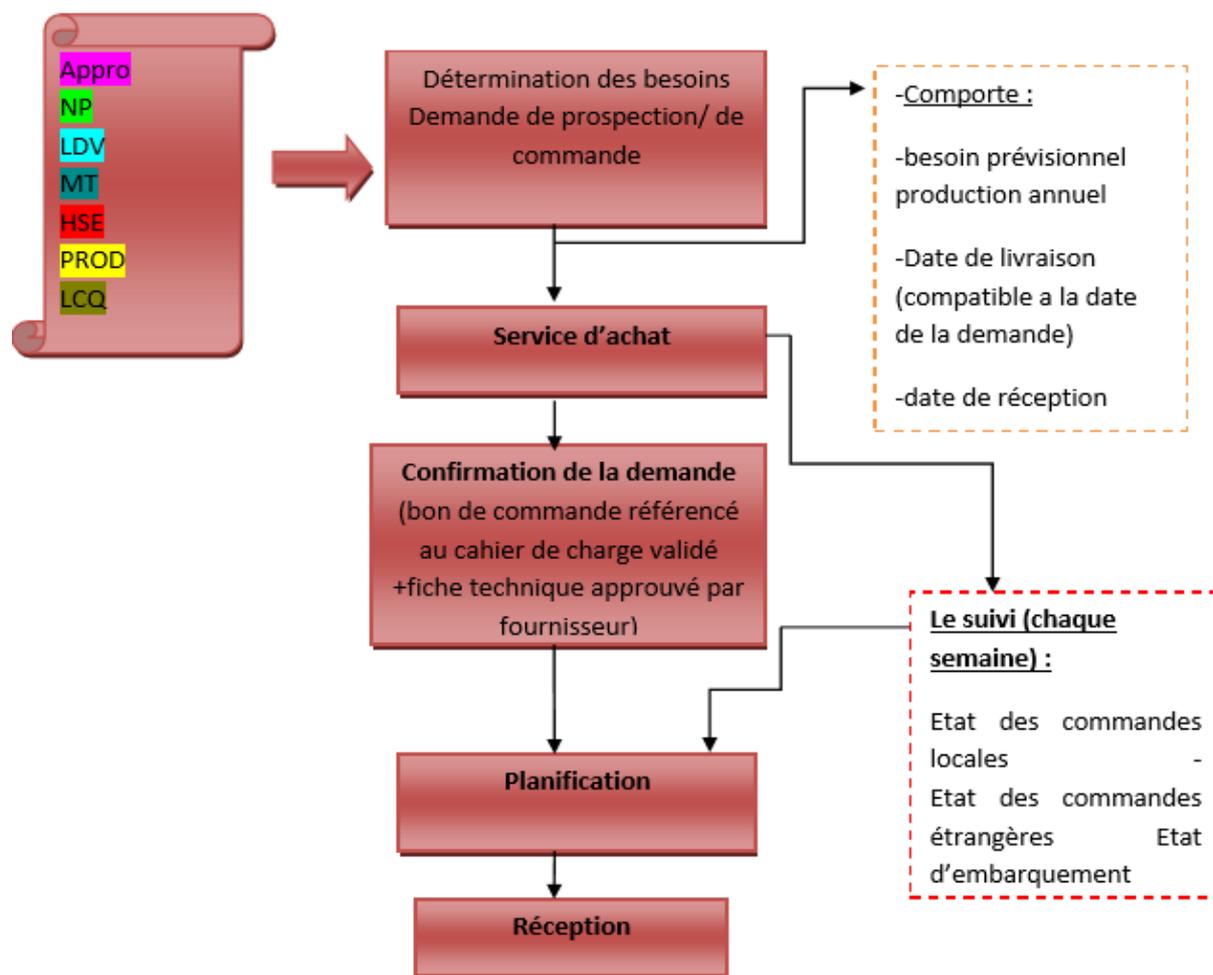


Figure 28 : Procédures d'achat de BIOPHARM

7.4.5. Contrôle des non-conformités

Le traitement des non-conformités est géré au niveau de l'Assurance Qualité de Biopharm. Les produits considérés non conformes doivent être traités selon la procédure des OOS, si la non-conformité est confirmée, une déviation et un rapport d'investigation seront lancés et menés par l'AQ en collaboration avec le département émetteur ainsi que l'ensemble des départements pouvant permettre d'avancer dans la découverte de la cause assignable.

Le responsable Assurance Qualité détermine s'ils doivent être détruits ou bien faire l'objet de retraitement dans des conditions déterminées.

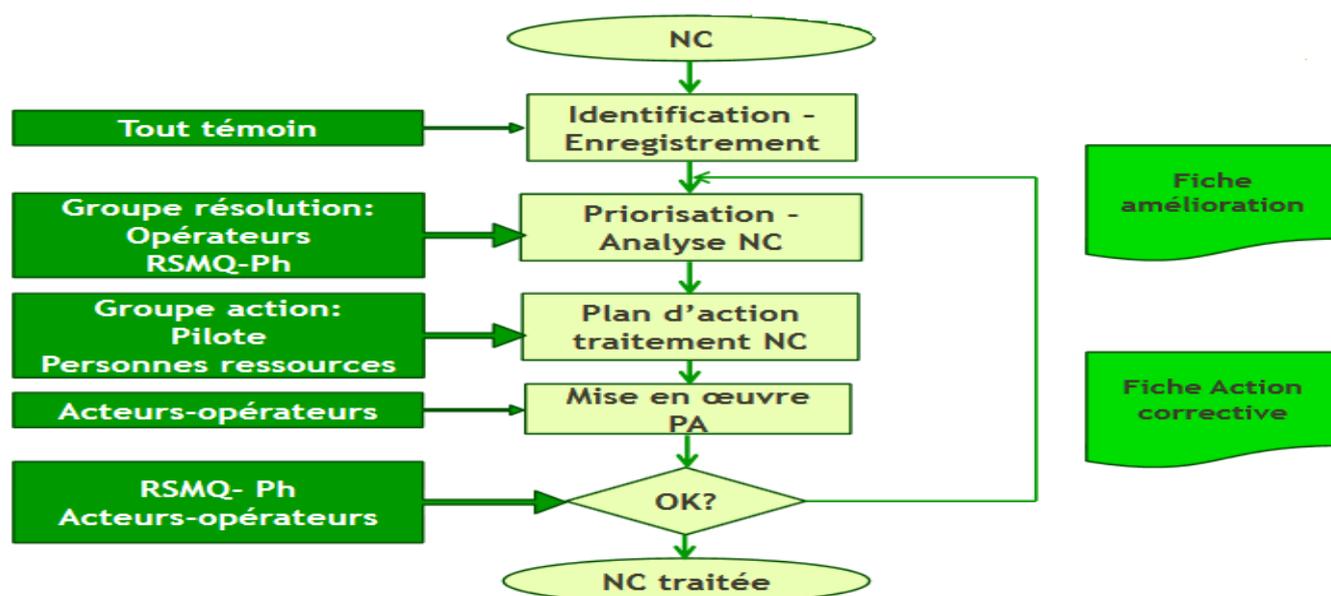


Figure 29 : Logigramme de procédure de maîtrise des non conformités

7.4.6. Identification et traçabilité

L'identification et la traçabilité des matières, articles et produits doivent être assurés comme suit :

- Etiquetage et identification effectués pendant toutes les phases de la fabrication (réception, stockage, production et conditionnement) ;
- Numéro de lot de production réunissant matières premières, procès de production, articles de conditionnement, processus de conditionnement, monitoring, contrôle en cours de fabrication et contrôle du produit fini.

BIOPHARM doit disposer de procédures documentées pour identifier les produits et en garantir la traçabilité au cours de la production et lors de la livraison.

Le statut des produits est contrôlé en production, au transport, à la livraison afin de s'assurer que seuls des produits libérés sont mis à la disposition des clients.

7.4.7. Stockage et distribution

Le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des produits (intermédiaires, vrac et finis) doit se faire dans des conditions spécifiées (température appropriée, protection contre insectes, rongeurs, etc.) et ces conditions font l'objet de monitoring.

L'emballage, l'expédition et la distribution devront se faire de façon à ce que les produits soient protégés et restent dans des conditions appropriées jusqu'à leur livraison à un grossiste pour les produits Biopharm ou au donneur d'ordre pour les produits sous traités à Biopharm. Des mesures seront prises pour vérifier et éviter les vols, mauvaises manipulations et contrefaçons.

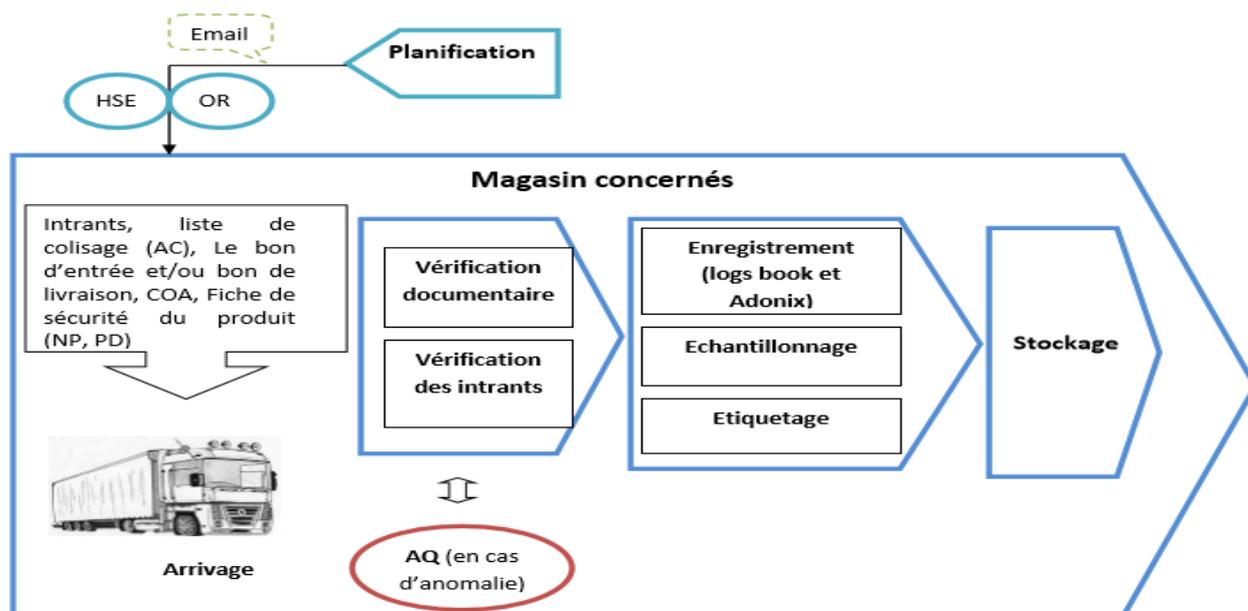


Figure 30 : Procédure de réception

7.4.8. Contrôle des instruments de mesure et monitoring

Cette procédure doit être appliquée sur tous les équipements de contrôle, de mesure et d'essais de BIOPHARM, à savoir : laboratoire contrôle qualité, laboratoire de développement, Production, magasin, Utilités.

Le service de maintenance avec le service de qualification & étalonnage est responsable de :

- Codification
- Programme d'étalonnage.
- Planning des opérations métrologique
- Dérogation
- Fiche de vie
- Confirmation métrologique (certificat d'étalonnage, constat de vérification, rapport de qualification)
- Traçabilité (documentaire et de mesure).
- Etiquetage (décision de conformité ou non-conformité)
- Sous- traitance.

7.5. Libération des produits

Les responsables de la libération ou du rejet des produits finis sont le Pharmacien Directeur Technique et le Responsable Assurance Qualité ou leurs délégués ; ils ont les compétences requises aux exigences réglementaires locales afin d'assurer la qualité du produit fini.

Les étapes de libération que Biopharm doit effectuer sont détaillées de la manière suivante :

- Une vérification croisée de la conformité du dossier sera réalisée à l'étape 1, à la fin d'une fabrication, par un opérateur autre que celui ayant réalisé les opérations de production.
- Le dossier est ensuite contrôlé à l'étape 2, par le Responsable d'Equipe de Production en charge de la ligne concernée. Il réalise une vérification du processus et de la documentation impliquée pour s'assurer que toutes les déviations survenues lors de la fabrication ont été convenablement gérées.
- Dans l'étape 3, le dossier est transféré en Qualité où les techniciens qualité font une vérification complémentaire. Ils réalisent également le contrôle d'échantillons représentatifs de chaque lot conditionné puis ils les stockent dans la pharmacothèque.

Le dossier sera mis en libération, dès lors que les contrôles sont terminés et statués conformes par le laboratoire d'analyse.

- Durant l'étape 4, en fonction des commentaires émis par le technicien qualité, et si aucune déviation n'est détectée dans le dossier, la décision d'accepter ou de refuser le lot revient à la personne qualifiée et habilitée à libérer les lots pharmaceutiques. Cette opération se fait à l'aide d'un logiciel de gestion du laboratoire d'analyses, le LIMS qui est interfacé avec celui de la production GPAO. Une fois que le lot est accepté dans le LIMS, l'information sera communiquée automatiquement dans la GPAO pour commencer à préparer l'expédition.

Faisant suite à cette étape, un bulletin d'analyse sera imprimé et joint au dossier de lot, qui après libération, sera archivé par le technicien qualité.

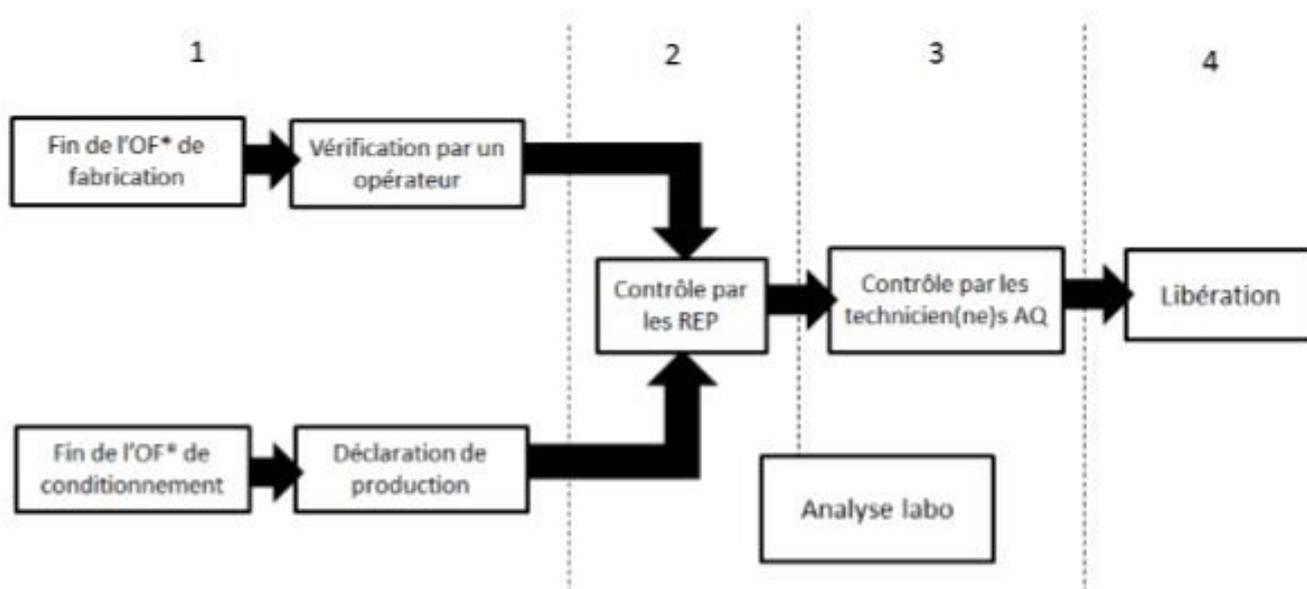


Figure 31 : Flux des dossiers après production

8. MESURE, ANALYSE ET AMELIORATION

Les éléments suivants sont employés pour s'assurer que la performance du Système de la qualité est appropriée.

8.1. Auto-inspections (AUDIT INTERNE)

L'entreprise pharmaceutique doit bénéficier d'un système d'actions préventives et correctrices, issues des investigations sur les réclamations, les refus, les non-conformités, les rappels, les déviations, les écarts d'audit et d'inspection et les tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. Une approche structurée du processus d'investigation doit être adoptée et avoir pour objectif de déterminer l'origine des causes. Le niveau d'effort fourni et la documentation de l'investigation doivent être proportionnés au niveau du risque. La méthodologie CAPA doit permettre l'amélioration du produit et du procédé et améliorer leur compréhension.

Les auto-inspections ou audits internes permettent de vérifier si le Système de la qualité est conforme aux directives ICH Q10 et aux BPF, s'il fonctionne de façon effective et s'il est maintenu à jour. Ces audits internes devront être programmés en fonction de la nature et l'importance des activités à auditer et des résultats des audits précédents. Ils sont réalisés par un personnel formé et qualifié, indépendant du processus audité. Les résultats des audits sont transmis aux responsables des structures auditées afin qu'ils puissent réaliser les actions correctives nécessaires dans un délai accordé. Le personnel responsable des audits ou une personne désignée par eux est chargé du suivi des actions correctives.

afin de vérifier qu'elles sont réalisées et qu'elles sont effectives. Le suivi des actions correctives est enregistré, archivé et joint au compte rendu de l'audit.

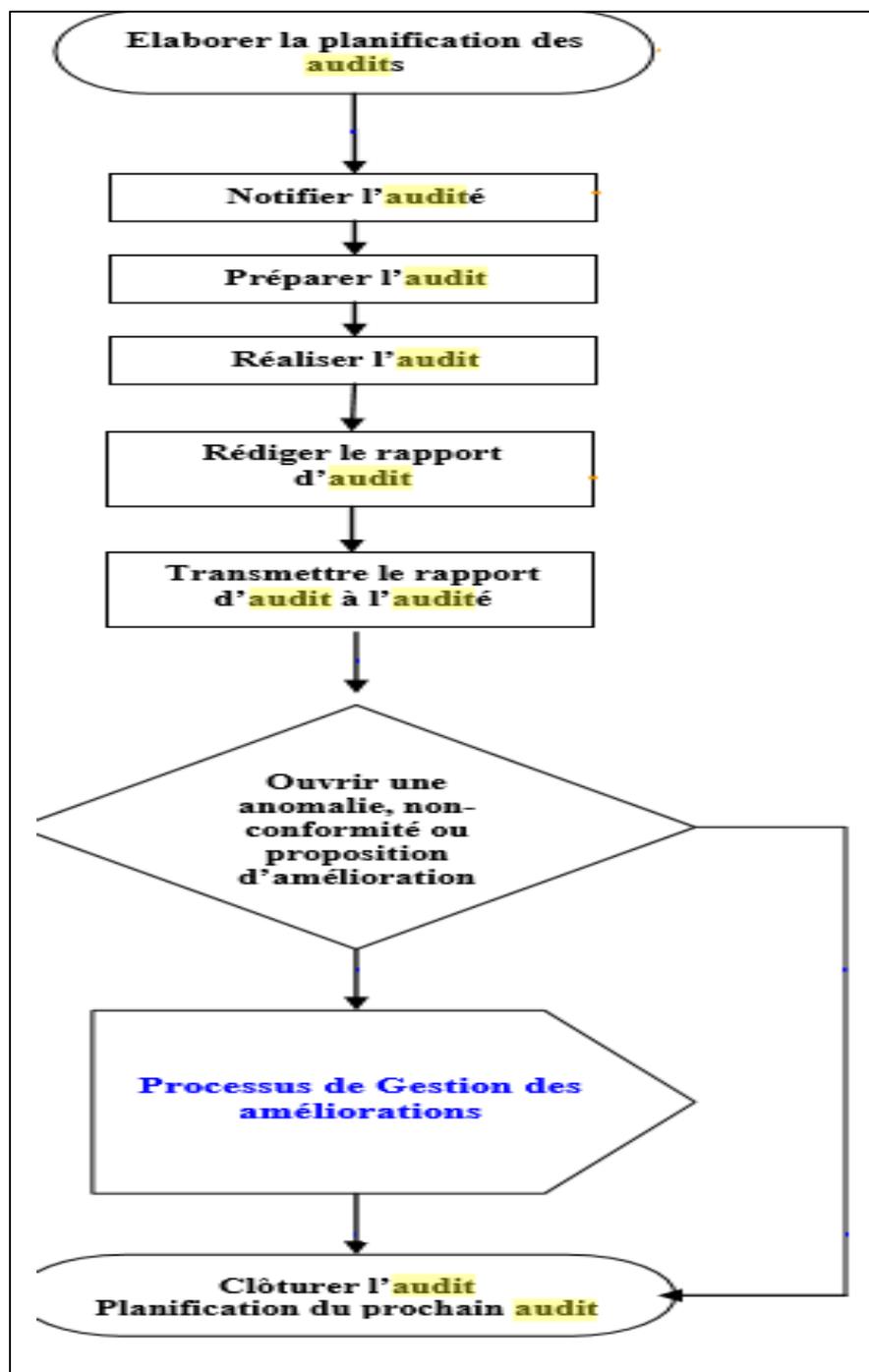


Figure 32 : Logigramme récapitulatif de la méthodologie de l'audit dans le SMQ

8.2.Système de monitoring de la performance du processus et la qualité du produit

8.2.1. Monitoring et suivi des procès

Les processus font l'objet de monitoring à l'aide d'indicateurs. Les déviations doivent être contrôlées et évaluées afin de choisir les meilleures actions à entreprendre. Les non-conformités déclenchent des actions préventives et correctives. Les réclamations doivent être étudiées pour appliquer les mesures correctives et préventives nécessaires.

8.2.2. Monitoring et suivi des produits

Biopharm doit autoriser la distribution d'un produit, que si toutes les vérifications prévues ont été réalisées et trouvées satisfaisantes.

Des vérifications doivent être réalisées et des critères d'acceptation devront être établis pour chaque produit. Ces résultats, leur vérification et l'approbation formelle seront enregistrés et archivés.

8.3.Système CAPA

L'entreprise pharmaceutique BIOPHARM 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.

8.3.1. Actions correctives et préventives

A chaque fois que l'identification de la cause d'une non-conformité du produit aux objectifs Qualité ou une déviation met en évidence un besoin d'amélioration du processus ou une maîtrise insuffisante des moyens ou de l'organisation, une fiche de suivi doit être émise. Cela doit être géré par la procédure interne (Plans d'Actions Correctives et d'Actions Préventives (CAPA)).

Biopharm doit appliquer des actions correctives afin d'éliminer les causes de déviation, cela comporte :

- L'investigation des causes ;
- Le développement d'actions ;
- Le suivi des actions afin d'évaluer leur efficacité.

Biopharm doit également développer des actions préventives afin d'éliminer les causes potentielles de déviation cela doit comporter :

- L'utilisation de sources d'information appropriées pour déceler des causes potentielles de déviation.
- L'analyse des risques.

- Le suivi des actions pour évaluer leur efficacité.

On a mis en place une approche structurée de la procédure d'investigation qui 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. Le tableau suivant présente l'application des CAPA tout au long du cycle de vie du produit.

Tableau 4 : Application de l'action corrective / action préventive tout au long du cycle de vie du produit

Développement	Transfert de technologie	Fabrication	Abandon du produit
La variabilité du produit ou le procédé est exploré. Les CAPA peuvent être utiles lorsqu'elles sont incorporées dans le processus de conception et de développement.	Les CAPA peuvent être utilisés 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.

8.4. Système de gestion des changements

Nous avons proposé un nouveau système de gestion des changements afin d'évaluer, d'approuver et d'implémenter ces changements de façon à ce qu'ils n'aient pas de conséquences non souhaitées.

8.4.1. Change contrôle

Tous les changements sont soumis à la procédure de change contrôle. Cette procédure a pour objet d'assurer que tout changement pouvant avoir un impact direct ou indirect sur la qualité du produit est examiné, évalué et approuvé avant sa mise en place par l'assurance qualité et la direction technique. Ce changement peut affecter chaque processus, procédure, méthode analytique, spécification, fournisseur, équipement...etc.

La procédure de change contrôle a BIOPHARM se définit comme suit :

1. Préparation des procédures et les documentations écrites pour tous changements
2. Documenté le but de chaque changement
3. Passant en revue chaque changement pour l'impact HSE
4. Autorisant l'exécution du changement
5. Mettant à jour les informations sur la sécurité de processus
6. Réviser ou créer de nouvelles procédures opératoires selon les besoins
7. Formation de tout le personnel affecté par le changement,

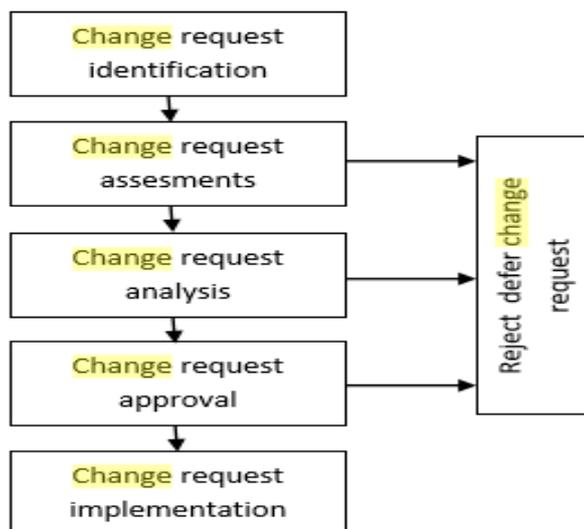


Figure 33 : Processus de Change control

Cependant des améliorations peuvent encore être apportées :

- Réduire les délais de clôture des CCs. Par exemple clore le CC après les AD
- Afin d'éviter les actions non bloquantes ne soient considérées comme non prioritaires, il serait judicieux de les suivre via le système CAPA, pour lequel des réunions hebdomadaires ont lieu avec les hauts dirigeants
- Ne pas attendre l'approbation d'un rapport de validation à partir du moment où une revue de résultat des essais est réalisée
- Malgré les notifications automatiques envoyées par le système pour relancer les interlocuteurs d'un CC, les mails peuvent être ignorés. C'est pourquoi il est nécessaire de dédier une personne à plein temps pour assurer le suivi des CC et l'avancée de leurs travaux.

Le tableau suivant représente l'application du système de gestion du changement tout au long du cycle de vie du produit.

Tableau 5 : Application du système de gestion du changement tout au long du cycle de vie du produit

Développement	Transfert de technologie	Fabrication	Abandon du produit
Le changement est une partie inhérente du processus de développement et devrait être documenté; la formalité du processus de gestion du changement devrait augmenter à mesure que le produit se déplace à travers le développement.	Le système de gestion du changement devrait assurer la documentation des modifications apportées au processus au cours des activités de transfert de technologie.	Un système officiel de gestion du changement devrait être mis en place pour la fabrication.	Toute modification après l'arrêt du produit doit passer par un système de gestion du changement appropriée.

CONCLUSION

Le travail réalisé visait à comprendre l'importance de l'implémentation d'un système d'assurance qualité au sein d'un laboratoire de production pharmaceutique en exercice et d'établir une approche d'amélioration de leur SMQ en collaboration avec le département d'assurance qualité au sein de Biopharm, qui est un projet à grande valeur ajoutée.

Pour que le système de Management qualité soit efficient, il doit prendre en compte et être adapté à la réalité de l'entreprise.

Par ailleurs, le système de management de la qualité est dynamique et évoluera avec les nouveaux besoins de l'entreprise ce qui induira des changements en terme de cartographie, de politique générale, de manuel qualité ...

Le manuel qualité, exposé dans ce mémoire, soumis à vérification et approbation par les responsables de Biopharm, devrait s'intégrer au système documentaire de l'entreprise.

Il fera partie de la pyramide documentaire qui avec les techniques de management de la qualité constituera un système qualité pharmaceutique performant et facilitera la communication avec les clients et les auditeurs. Après approbation, il faudrait l'appliquer dans tous les services concernés de l'entreprise.

La question est de savoir si l'application du « manuel qualité » après son approbation pourrait réellement être suffisante dans le projet de mise en place du système qualité de Biopharm. Car ce travail sera sujet pour compléter l'ensemble des indicateurs de performances afin de permettre une mesure efficace de l'ensemble des activités par rapport aux objectifs tracés par la direction et le management de Biopharm selon la stratégie établit.

Pour compléter la mise en place du système qualité, il faut préciser qu'une partie du travail est à la charge de l'entreprise, c'est-à-dire la rédaction d'un manuel des processus.

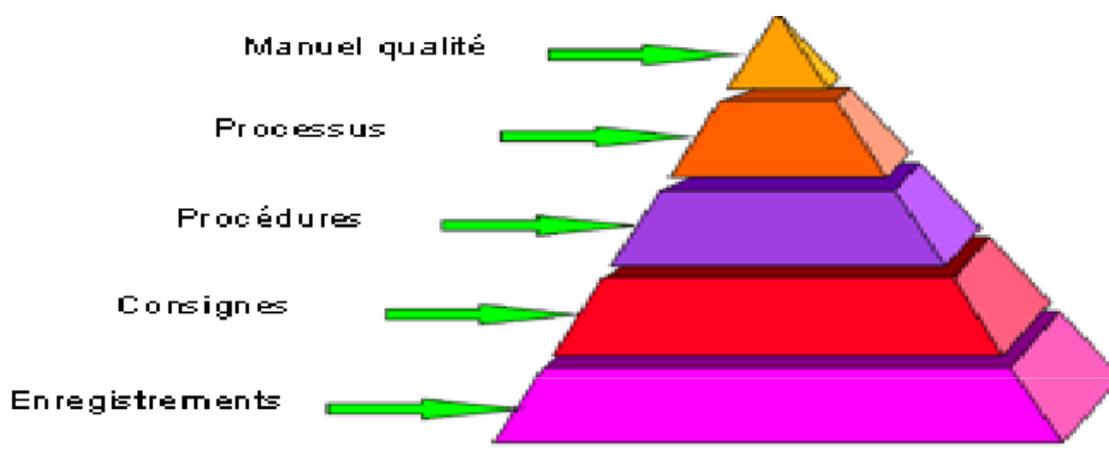
La maîtrise de leur organisation et du développement de leurs produits innovants à travers un système de management de la qualité efficient orienté processus sera pour Biopharm le défi à venir.

ANNEXES

Annexe 1 : Organigramme type d'une usine pharmaceutique

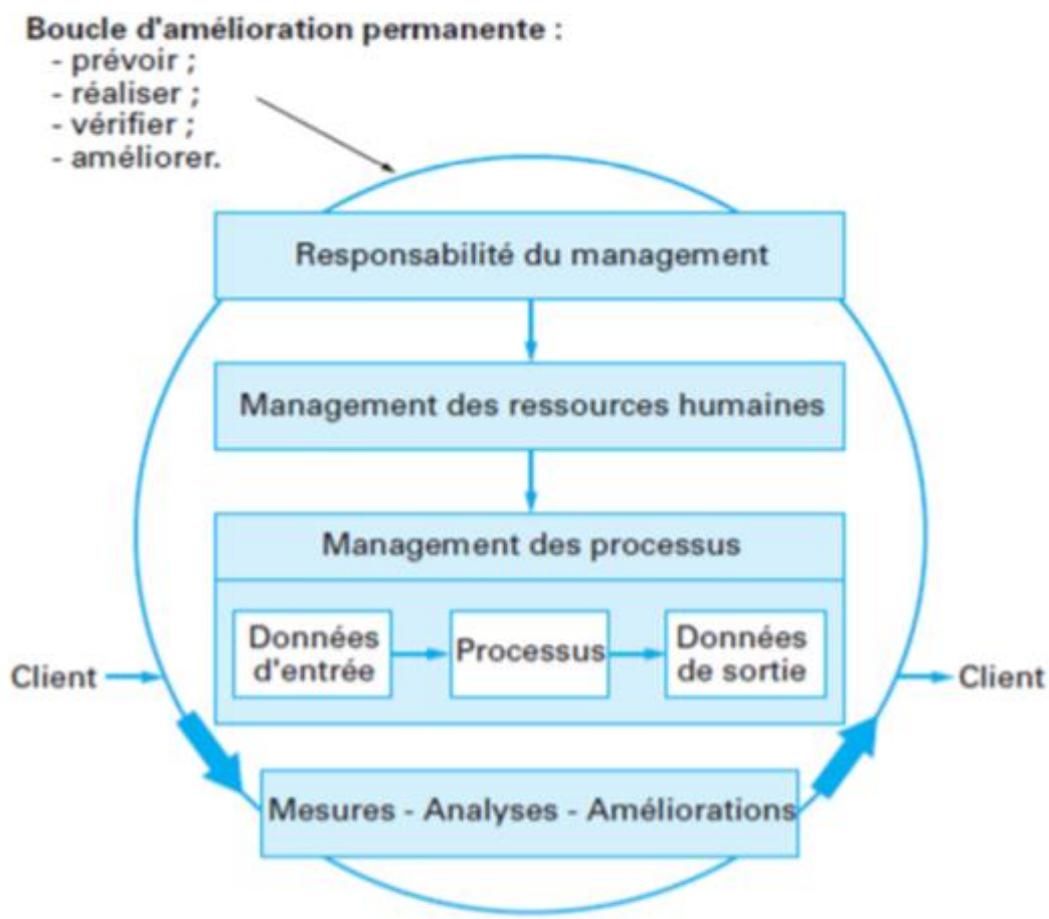


Annexe 2 : La pyramide documentaire du système qualité



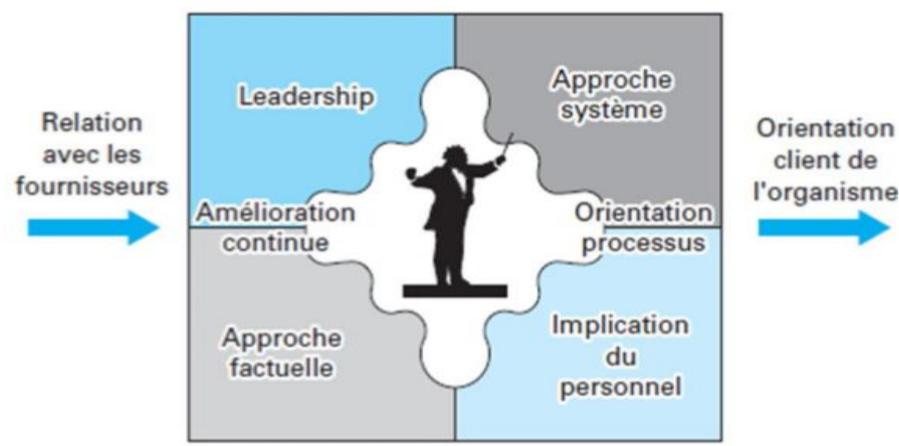
Model de structure documentaire du système qualité d'une entreprise

Annexe 3 : La boucle d'amélioration permanente du management de la qualité



Boucle d'amélioration permanente du management de la qualité

Annexe 4 : Les principes du management de qualité



Le système de management de la qualité

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **CABY F., LOUISE V., ROLLAND S.**, La qualité au XXI^e siècle : vers le management de la confiance, Economica Ed, 2002, 127 p.
- [2] **DUMORTIER C.**, Management de la qualité / ISO 9000, disponible sur : http://www.cdumortier.fr/histoire/histoire_qualite.htm
- [3] **Edition Larousse.** *Dictionnaire Larousse.* 2009.
- [4] **Organisation Internationale de la Normalisation (ISO).** Management de la qualité et assurance de la qualité -- Vocabulaire. *ISO 8402:1994.* 1994.
- [5] **Antarès.** Comment réussir une démarche qualité à l'hôpital : Application à la dispensation individuelle et nominative des médicaments - GUIDE METHODOLOGIQUE. *Antares.adiph.fr.* [En ligne] 05 2007. [Citation : 01 12 2012.] <http://antares.adiph.fr/files/2007/12/comment-reussir-unedemarche-qualite.pdf>.
- [6] **Laboratoire d'astrophysique de Marseille.** Système de Management de la Qualité. Service Qualité et Soutien Projets. [En ligne] 2004. [Citation : 10 11 2012.] <http://www.bing.com/images/search?q=pdca+smq&view=detail&id=BB64C81A3244583165EF1D69D7C814939199106D>.
- [7] **Organisation internationale de normalisation. NORME INTERNATIONALE ISO 9000.** Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire. [Internet] : Deuxième édition ; c2000 [updated 2000 Des 15; cited 2014 Mar 4]. <http://niits.ru/public/2003/071.pdf>
- [8] **PITET L.**, La qualité en officine, Les essentiels du pharmacien, Wolters Kluwer France Ed, 2004, 199 p.
- [9] **LAUDOYER G.**, La certification ISO 9000: un moteur pour la qualité, Editions d'Organisation Ed, 2000, 206 p.
- [10] **Keravec, Dr Joël.** Assurance qualité des médicaments. Management science for health. [En ligne] 2004. [Citation : 01 12 2012.] <http://www.remed.org/Dakarqualite1.pdf>.
- [11] **Otter M.**, Évolution des ISO 9000 - Application au domaine des systèmes d'information, disponible sur : <http://www.adeli.org/document/216-141p38pdf>
- [12] **ISO (Organisme International de Normalisation)**, Normes ISO, disponible sur : <http://www.iso.org/iso/fr/home/standards.htm> (page consultée le 19/02/2014)

- [13] **CHERFI Z.**, La qualité : démarche, méthodes et outils, Lavoisier Ed, 2002, 317 p.
- [14] **Agence nationale de sécurité des produits de santé.** Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 bis. Chapitre I, Page : 16.
- [15] Cours d'Assurance qualité pharmaceutique. [Cited 2016 sep 15]. Disponible sur : http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm_industrielle5an-assurance_qualite.pdf
- [16] **Laboratoire Inphomédis, Assurance Qualité**, disponible sur : <http://www.inphamedis.dz/kunena-2012-11-29/systeme-assurance-qualite-pharma>
- [17] **Agence nationale de sécurité des produits de santé.** Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 bis Chapitre 1, Paragraphe 1.
- [18] **Organisation internationale de normalisation.** Norme ISO 9000 – Le système qualité en entreprise – Manuel Qualité. [Internet]. c2000 [Cited 2014 Fev 20]. Disponible sur : <http://www.blogqualite.com/2011/01/manuel-qualite-et-management-de-la.html>.
- [19] **Agence nationale de sécurité des produits de santé.** Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 bis : Partie III (DOCUMENTS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION - Système Qualité pharmaceutique ICH Q10).