

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESES 2018/TOU3/2107

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par :

SIRVEN MARION

**IMPORTANCE DE L'AUDIT QUALITE DANS LE SYSTEME DE MANAGEMENT DE
LA QUALITE.
EXEMPLE D'AMELIORATION DU PROCESSUS D'AUDIT INTERNE DANS UNE
ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE**

Date de soutenance : 25 janvier 2019

Directeur de thèse : Madame ARELLANO Cécile

JURY

Président : FULLANA-GIROD, Sophie
1er assesseur : ARELLANO, Cécile
2ème assesseur : VINCENT, Marion

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Remerciements

Au jury,

A Madame Cécile Arellano, je tiens à vous remercier pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et pour m'avoir encadrée tout au long de l'écriture de cette thèse. Je vous suis très reconnaissante pour votre disponibilité, votre réactivité et votre expertise apportée sur la qualité.

A Madame Sophie Fullana-Girod, je vous remercie également pour avoir accepté de présider ma thèse et pour les cours enseignés tout au long de mes années pharmaceutiques.

A Marion Vincent, je t'adresse mes remerciements les plus sincères, pour m'avoir encadrée tout au long du projet et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de Thèse. Je te remercie également pour avoir contribué à mon cursus en alternance très enrichissant avec des missions variées et pour m'avoir enseignée et transmis de nombreuses compétences en management de la qualité.

A ma famille,

A mes parents, je vous remercie du fond du cœur, pour m'avoir soutenue pendant toutes ces longues années, pour tout ce que vous m'avez apporté et pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je ne serais pas là où j'en suis sans vous. Merci pour tout.

A ma petite sœur adorée, je te remercie également pour tous les moments de complicité depuis ta naissance, de soutien et les bons moments passés ensemble.

A Jean Pascal, je te remercie infiniment pour m'avoir supportée et soutenue depuis que nous nous connaissons, d'être toujours là pour moi et pour tout le bonheur que tu m'apportes.

A mes grands-parents et à ma grand-mère, je tiens également à vous remercier pour avoir cru en moi tout au long de ces études, pour m'avoir encouragée, sans oublier les bons petits plats maisons pour les périodes de révision.

J'adresse une pensée tout particulière à tout le reste de ma famille : cousins, cousines, oncles, tantes, marraine et parrain, pour tous les moments de bonheur lors de repas de famille.

A mes amis,

A mes amis de fac, je vous remercie pour avoir contribué à ces belles années de fac mémorables en commençant par l'intégration, les soirées, les nombreuses heures de TP et les périodes de révisions.

A ma meilleure amie Tiphaine, je te remercie pour l'amitié que nous partageons depuis la maternelle, les merveilleux moments passés ensemble de Pau à Anglet en passant par Munich, Saint pierre La Mer, Lisbonne et bien d'autres endroits.

Aux copines scientifiques, je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble, les moments de soutien, les voyages et les petits week-ends organisés des mois à l'avance.

A mes copines d'enfance Manon et Margaux, je vous remercie également pour tous les bons moments que nous partageons depuis petites, que cela dure encore longtemps.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui me sont chères que je n'ai pas citées.

Table des matières

Remerciements	4
Liste des abréviations	8
Table des illustrations	9
Introduction	10
PREMIERE PARTIE	11
L'amélioration continue de la qualité en industrie pharmaceutique	11
1. La qualité dans les industries pharmaceutiques	12
1.1. Les industries pharmaceutiques.....	12
1.1.1. Définition.....	12
1.1.2. Autorisation d'ouverture pour les établissements pharmaceutiques	12
1.1.3. Autorisation de mise sur le marché des médicaments	12
1.2. La qualité pharmaceutique	13
1.2.1. Définition.....	13
1.2.2. La qualité selon les points de vue	14
1.2.3. Historique de la qualité	15
2. Du contrôle qualité vers le système du management de la qualité.....	18
2.1. Contrôle qualité.....	18
2.2. Assurance qualité	19
2.2.1. Définition.....	19
2.2.2. Référentiel pharmaceutique : les bonnes pratiques de fabrication	19
2.3. Management de la qualité	21
2.3.1. Définition.....	21
2.3.2. Référentiels normatifs : Normes ISO appliquées au management de la qualité	21
2.3.3. Principes du management de la qualité.....	22
3. L'amélioration continue de la performance des processus	25
3.1. Définition de l'amélioration continue	25
3.2. Contexte normatif de l'amélioration continue : ICH Q10	26
3.3. Le modèle de la roue de Deming (PCDA)	28
DEUXIEME PARTIE	30
L'audit qualité dans l'industrie pharmaceutique	30
1. Généralité sur l'audit :.....	31
1.1. Définition et objectif de l'audit	31
1.2. Les audits qualité.....	32

1.2.1.	Audit interne	32
1.2.2.	Audit externe.....	33
1.3.	Exigences règlementaires et normatives	33
1.3.1.	Exigences des bonnes pratiques de fabrication	33
1.3.2.	Référentiels selon la norme ISO 9001 et les lignes directrices 19011	34
1.3.3.	Place de l’audit dans l’ICH Q10.....	36
1.4.	Intégration de la gestion de risques aux audits	36
1.4.1.	Définition du risque.....	36
1.4.2.	Management du risque	37
1.4.3.	Outils de la gestion du risque	42
2.	Description du processus d’audit interne	49
2.1.	Principes généraux de l’audit	49
2.2.	Acteurs du processus d’audit	51
2.3.	Formation à l’audit qualité.....	51
2.3.1.	Règlementation sur la formation	51
2.3.2.	Application à la formation d’audit interne.....	52
3.	Sous processus d’audit	54
3.1.	Programmation de l’audit	55
3.2.	Préparation de l’audit :.....	57
3.3.	Réalisation de l’audit.....	59
3.4.	Conclusion de l’audit.....	61
3.5.	Suivi du CAPA plan.....	62
4.	Place de l’audit dans le système du management de la qualité	63
4.1.	L’audit : un outil de l’amélioration continue.....	63

TROISIEME PARTIE..... 65

Exemple d’amélioration du processus d’audits internes dans l’entreprise pharmaceutique FAMAR

65

1.	Etat des lieux des pratiques de l’audit interne chez FAMAR.....	66
1.1.	Contexte : présentation de FAMAR.....	66
1.2.	Etat des lieux des pratiques de l’audit interne chez FAMAR.....	66
1.2.1.	Points forts	66
1.2.2.	Points faibles	67
1.3.	Planification des actions.....	68
1.3.1.	Plan d’action.....	68
1.3.2.	Diagramme de Gantt.....	69
2.	Mise en place des actions pour améliorer le processus d’audit interne.....	70

2.1.	Mise en place d'une analyse de risque en vue d'établir le planning interne.....	70
2.1.1.	Création d'un groupe de travail	70
2.1.2.	Appréciation du risque	70
2.1.4.	Résultats de l'analyse de risque	75
2.1.4.	Etablissement d'un planning d'audit.....	76
2.1.5.	Mise à jour de la procédure	77
2.2.	Création du module de formation.....	78
2.2.4.	Pré requis.....	78
2.2.5.	Acquisition des compétences par la mise en place du module de formation	80
2.2.6.	Évaluation des compétences.....	82
3.	Suivi du bon déroulement du projet	84
3.1.	Approche processus par la gestion de risque	84
3.2.	Suivi de la réalisation d'audits.....	85
3.3.	Nombre d'auditeurs formés sur le site	86
3.4.	Evaluation du coût de la formation.....	86
4.	Amélioration du projet dans le temps	87
4.1.	Analyse de risque pour établir les processus d'audit.....	87
4.1.1.	Forces de la réalisation de l'analyse de risque	87
4.1.2.	Limites de l'analyse de risque	87
4.1.3.	Perspectives.....	87
4.2.	Mise en place du module de formation	88
4.2.1.	Forces de la création du module de formation.....	88
4.2.2.	Limites au niveau du module de formation	88
4.2.3.	Perspectives.....	88
	Conclusion	90
	Bibliographie	91
	Annexes	96

Liste des abréviations

CSP : code de la santé publique

ANSM : agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé

AMM : autorisation de mise sur le marché

CE : comité européen

RCP : résumé des caractéristiques du produit

ISO : Organisation internationale de normalisation

OMS : organisation mondiale de la santé

AQ : assurance qualité

GMP : good manufacturing practice

BPF : bonnes pratiques de fabrication

5M : matériel, méthode, main d'œuvre, milieu, matière

PDCA : plan, do, check, act

ICH : conférence internationale of harmonisation

AMDEC : analyse des modes de défaillances, de leur effet et de leur criticité

QQOCCP : qui, quoi, où, comment, combien, pourquoi

OOS : out of specification

CQ : contrôle qualité

AQO : assurance qualité opérationnelle

PROD : production

AQS : assurance qualité système

HSE : hygiène, sécurité, environnement

IND : industrialisation

MT : maintenance

IT : informatique

Table des illustrations

Figure 1 : Résultats de la maîtrise qualité sur la santé des patients.....	14
Figure 2 : Interaction client/ entreprise relative aux différents types de qualité	15
Figure 3 : Evolution de la qualité au cours des années.....	18
Figure 4 : Approche processus	24
Figure 5 : Comparaison des approches qualité couvertes par différents référentiels	27
Figure 6 : La Roue de Deming.....	29
Figure 7 : processus du management du risque	38
Figure 8 : Matrice de criticité	40
Tableau 9 : Grille AMDEC avant mise en place d'actions.....	46
Tableau 10 : Grille AMDEC après la mise en place des actions	47
Figure 11 : Exemple d'un arbre des causes.....	48
Figure 12 : Processus de la réalisation d'audits internes	49
Figure 13 : Processus des compétences pour l'audit interne	52
Figure 14 : Sous processus d'audit	54
Figure 15 : Exemple d'un plan d'audit	58
Figure 16 : Schéma des relations entre l'auditeur et l'audité.....	60
Figure 17 : L'audit interne dans le cycle PDCA.....	63
Figure 18 : Arbre des causes	67
Figure 19 : Planification des actions à l'aide du diagramme de Gantt.....	69
Figure 20 : Grille de cotation de la gravité.....	72
Figure 21 : Grille de cotation de la probabilité d'apparition.....	72
Figure 22 : Grille de cotation de la détectabilité.....	73
Figure 23 : Grille de niveau de criticité	74
Figure 24 : Planning d'audits internes 2018.....	76
Figure 25 : Parcours d'habilitation	79
Figure 26 : Liste des auditeurs du site de Saint Genis Laval.....	83
Figure 27 : Nombre de processus prévu au planning d'audits.....	84
Figure 28 : Nombre d'audits réalisés et planifiés au cours de l'année	85
Figure 29 : Statut d'habilitation des auditeurs au cours de l'année	86

Introduction

L'industrie du médicament en France connaît d'importantes évolutions. Différents drames sanitaires (comme par exemple celui du thalidomide ou encore celui du sang contaminé) ont conduit à une prise de conscience des risques liés au produit. C'est ainsi qu'a été mis en place un encadrement réglementaire strict dans le but d'assurer une sécurité du médicament. A la réglementation, s'ajoutent la concurrence et le contexte économique qui forcent les entreprises à redéfinir leur coût de production. Afin de répondre à tout cela, les entreprises ont dû s'engager dans une démarche qualité et sont confrontées en permanence à l'amélioration de la performance. En effet, la qualité d'un médicament est essentielle : elle a un impact humain car le médicament est délivré aux patients mais elle représente aussi un enjeu économique important pour l'entreprise.

Pour les industries pharmaceutiques, il est donc nécessaire de pratiquer l'amélioration continue afin de garantir à la fois un médicament de qualité, sûr et efficace pour le patient ; mais aussi pour réduire les coûts de non qualité et accroître ainsi la satisfaction client. La mise en place d'un système de management de la qualité décrivant les modes d'organisation à adopter, facilite l'amélioration continue. Ainsi, il existe de nombreux référentiels pour mettre en place efficacement le système de management de la qualité. L'audit, et plus précisément l'audit interne, peut être un outil essentiel dans le système qualité pharmaceutique d'une entreprise afin d'évaluer et d'améliorer son système qualité. Il est donc nécessaire de s'interroger sur le processus d'audit interne et d'évaluer s'il est suffisamment déployé dans les industries pharmaceutiques pour permettre l'amélioration continue.

Afin de traiter cette problématique, nous présenterons dans une première partie, le rôle de la qualité dans l'industrie pharmaceutique ainsi que la mise en place d'un système de management de la qualité. Une deuxième partie traitera ensuite des différents audits, et plus particulièrement du processus de l'audit interne et de son importance dans la démarche de l'amélioration continue. Enfin, une troisième partie présentera un cas pratique mis en place dans une industrie pharmaceutique afin d'améliorer le processus d'audit interne pour que ce dernier, devienne un véritable outil d'amélioration continue.

PREMIERE PARTIE

L'amélioration continue de la qualité en industrie
pharmaceutique

Pour comprendre la démarche de l'amélioration continue dans les industries pharmaceutiques, il convient tout d'abord de définir la qualité et l'importance la mise en place du management de la qualité.

1. La qualité dans les industries pharmaceutiques

1.1. Les industries pharmaceutiques

1.1.1. Définition

L'industrie pharmaceutique est un secteur qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation pour les besoins de la médecine humaine et vétérinaire. Selon l'article L5124-1 du CSP « La fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments, produits ... ainsi que l'exploitation de spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments, de générateurs, trousseaux ou précurseurs...ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques ». (1)

D'un point de vue réglementaire, les établissements pharmaceutiques doivent avoir une autorisation d'ouverture pour exercer les activités citées ci-dessus. De plus, toutes spécialités pharmaceutiques ou tout autre médicament fabriqué industriellement doit disposer d'une autorisation de mise sur le marché.

1.1.2. Autorisation d'ouverture pour les établissements pharmaceutiques

Comme le stipule l'article L5124-3 du CSP, un établissement pharmaceutique quel que soit son activité est soumis à une autorisation d'ouverture délivrée par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). L'autorisation peut être suspendue ou retirée en cas d'infraction. (2)

1.1.3. Autorisation de mise sur le marché des médicaments

Tout médicament doit disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable avant sa commercialisation. Cette exigence provient de l'article 6 de la directive 2001/83/CE

instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que transposé à l'article L.5121-8 du code de la santé publique. L'AMM est octroyée pour 5 ans. (3)

Les critères de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité d'une spécialité pharmaceutique sont évalués afin de délivrer l'AMM à un titulaire. Le dossier d'AMM est constitué des éléments suivants : les indications thérapeutiques, les modalités d'administration, la précaution d'emploi et les contre-indications.

Des annexes sont présentes aussi telles que les RCP (résumé des caractéristiques du produit), la notice d'utilisation destinée aux patients, l'étiquetage.

L'AMM peut être suspendue lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité n'est pas considérée comme favorable. L'AMM peut être également suspendue lorsqu'il n'a pas la qualité déclarée (composition qualitative et quantitative) ou encore lorsque l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré. (4)

1.2. La qualité pharmaceutique

1.2.1. Définition

Il existe plusieurs définitions de la qualité. Tout d'abord la qualité peut être définie comme « l'ensemble des caractères, des propriétés, qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on attend ». (5)

Selon la définition de l'ISO, la qualité est l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les exigences spécifiées. Satisfaire les exigences sous-entend satisfaire les clients, dans ce contexte : il s'agit des patients. Enfin, les critères pour définir un produit de qualité sont la pureté, l'activité, l'uniformité, la stabilité pour l'OMS.

Le premier point essentiel pour maîtriser la qualité pharmaceutique est l'application d'une réglementation pharmaceutique, ce qui permet de garantir un médicament sûr, efficace et de bonne qualité et d'éviter les médicaments contrefaits, toxiques et inutiles. L'application de cette réglementation pour maîtriser la qualité a ensuite un impact sur la santé des patients

(Figure 1). En effet l'absence de qualité affecte les soins de santé par absence d'efficacité thérapeutique, par augmentation des effets indésirables ou encore par augmentation de la mortalité et morbidité. A contrario, la qualité pharmaceutique permet d'avoir de meilleurs traitements pour les maladies, une meilleure prévention des maladies et une baisse de la morbidité et de la mortalité.

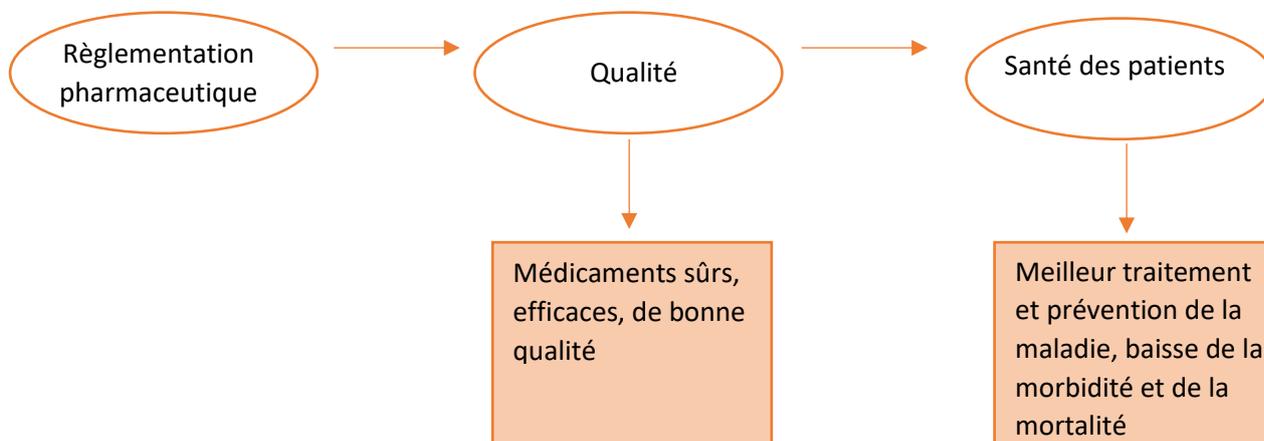


Figure 1 : Résultats de la maîtrise qualité sur la santé des patients

Ainsi la qualité d'un médicament est primordiale et ne peut être dissociée de la sécurité et de l'efficacité pour que l'AMM soit délivrée.

1.2.2. La qualité selon les points de vue

Comme l'évoque la norme ISO, la compréhension et la satisfaction client sont un pilier fondamental dans la démarche qualité.

Ainsi, plusieurs types de qualité existent selon s'il s'agit du point de vue du client ou de l'entreprise.

Selon le client

En termes de qualité, le client exprime tout d'abord ses besoins qui s'articulent autour des caractéristiques d'un produit, la fiabilité d'un produit ou d'un service, la durabilité du produit, le respect des normes, le coût et le respect des délais. Ainsi cette qualité construite autour de ses besoins correspond à la qualité attendue.

Une fois le produit réalisé par l'entreprise, le client comparera la qualité du produit délivré avec ses attentes initiales. Il s'agit alors de la qualité perçue par le client, il sera satisfait lorsque la qualité perçue est égale à la qualité attendue.

Selon l'entreprise

L'entreprise traduit la qualité attendue du client sous forme de critères explicites en qualité désirée. Ensuite l'entreprise fournit un produit avec une qualité délivrée c'est-à-dire celle que reçoit réellement le client. Ainsi pour l'entreprise, la qualité est un indicateur de la performance c'est-à-dire que l'entreprise étudie l'adéquation entre la qualité désirée et la qualité réalisée.

Ainsi la perception de la qualité doit être un équilibre entre la satisfaction client et les objectifs définis par l'entreprise, comme cela est illustré par la figure 2. (6)

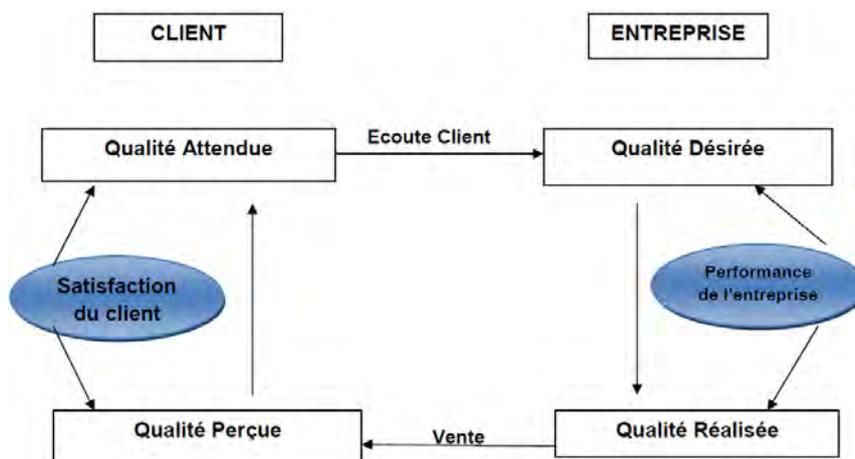


Figure 2 : Interaction client/ entreprise relative aux différents types de qualité (6)

Le concept de la qualité a évolué au fil des années.

1.2.3. Historique de la qualité

L'objectif premier était la conformité des produits livrés puis il y a eu une orientation vers la satisfaction des clients. L'histoire de la qualité peut se décomposer en 4 principales étapes :

Ere du tri

Tout d'abord, il y a eu l'ère du tri. C'est la période de l'ère industrielle où il y a une production de masse afin de répondre à la demande du marché. Il y a donc la nécessité de contrôler la conformité des produits finis pour garantir une certaine qualité. Le contrôle est effectué en fin de chaîne et sur la totalité des pièces par rapport à des critères pré-établis. C'est l'ère du tri car chaque pièce contrôlée est mise au rebut s'il y a un défaut de qualité. Cela coûte extrêmement cher.

Ere du contrôle

Puis vient l'ère du contrôle. Durant cette période, une approche statistique du contrôle par échantillonnage est utilisée. Il s'agit de prélever un certain nombre de produit pour effectuer les contrôles qualité. Les contrôles statistiques sont effectués en cours de production. Mais cette méthode est applicable seulement à tous les processus répétitifs.

Ere de la prévention

Ensuite ce fut le temps de l'ère de la prévention. L'idée est de sensibiliser le personnel à la qualité plutôt que de jeter les produits avec des défauts. En effet, le contrôle s'étend davantage sur le mode d'organisation que sur le contrôle des pièces. Tout le personnel doit être impliqué. C'est à cette époque que naît le concept d'assurance qualité.

Celui-ci a d'abord pris naissance aux Etats-Unis dans la Bell Téléphone entreprise sous l'impulsion de Shewart. L'arrivée de la 2^e guerre mondiale accélèrera l'extension de ces principes dans les industries américaines.

Dans la période après-guerre, ces concepts ont également pris de l'ampleur, au Japon. Les groupes de travail transversaux : « les cercles de la qualité » sont constitués pour analyser et traiter les problèmes rencontrés. Il s'agit de groupes de compétences multidisciplinaires visant à confronter leurs points de vue.

Cette approche s'est peu à peu développée sous le terme d'amélioration continue.

Ere de la stratégie

Enfin, il y a l'ère de la stratégie pour garantir un niveau de qualité élevé. En effet, les exigences clients augmentent de plus en plus. Il s'agit d'un management de la qualité totale : la qualité étant considérée comme une des bases de la réussite d'une entreprise : le mode d'organisation à adopter pour mettre en œuvre la qualité totale de manière cohérente et approfondie. (7,8)

2. Du contrôle qualité vers le système du management de la qualité

Comme décrit précédemment, le système qualité a donc évolué au cours des années (Figure 3) : la qualité n'est plus focalisée seulement sur le produit mais sur l'ensemble du processus. La qualité dans les entreprises pharmaceutiques est désormais une qualité totale impliquant davantage le personnel. Ainsi la maîtrise de la qualité est passée du simple contrôle qualité, au management total de la qualité en passant par l'assurance qualité.

Rappelons leur définition pour mieux comprendre comment les missions de l'un et de l'autre sont complémentaires pour approcher une qualité optimale (la meilleure possible).

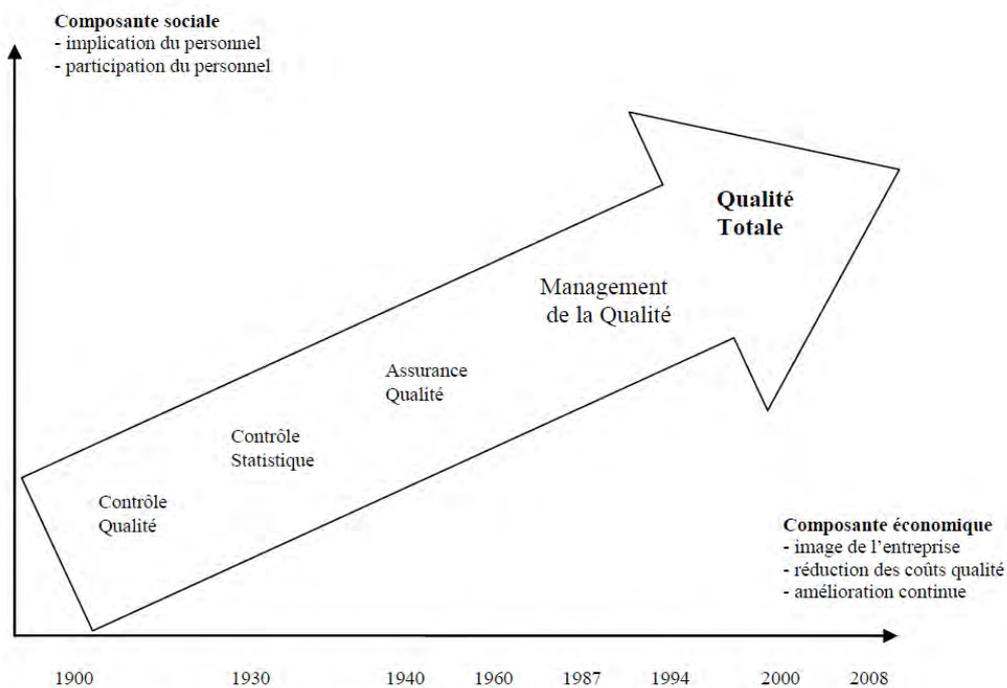


Figure 3: Evolution de la qualité au cours des années

2.1. Contrôle qualité

Le contrôle qualité permet de vérifier si le produit ou le service est conforme aux exigences, aux demandes des clients, aux cahiers des charges. Le contrôle qualité mène à l'acceptation ou au rejet du produit sur la base de caractéristiques ou critères préalablement définis. En effet, la norme ISO 8402 définissait le contrôle qualité comme « l'activité tel que mesurer,

examiner 1 ou plusieurs caractéristiques et comparer les résultats aux exigences spécifiques et en vue de déterminer la conformité ». (9)

2.2. Assurance qualité

2.2.1. Définition

L'assurance qualité (AQ) est définie comme un ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrée en tant que besoin pour donner la confiance appropriée pour satisfaire aux exigences de la qualité. (9)

L'assurance qualité permet de définir les objectifs à atteindre en termes de qualité mais aussi les méthodes employées pour atteindre les objectifs. Elle s'appuie pour cela sur différents documents appelés « référentiels ».

2.2.2. Référentiel pharmaceutique : les bonnes pratiques de fabrication

Selon la directive 2003/94/CE établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain, tous les médicaments à usage humain fabriqués ou importés dans la Communauté, y compris les médicaments destinés à l'exportation, doivent être fabriqués conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication. Les BPF sont donc un référentiel opposable pour les industries pharmaceutiques. (10)

Ce texte est une traduction des Good Manufacturing Practice (GMP). Il est constitué de 3 grandes parties :

- Partie 1 : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain
- Partie 2 : Bonnes pratiques de fabrications pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments
- Partie 3 : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication

Ainsi, dans le domaine pharmaceutique, le respect des bonnes pratiques de fabrication constitue un critère fondamental de l'assurance qualité, garantissant que les produits sont

fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes qualité adaptés à leur utilisation et spécifiées dans l'AMM. Les BPF incluent tous les aspects de production et de contrôle, on y retrouve les thèmes suivants :

- Description du processus de fabrication,
- Des locaux, les conditions de stockages doivent être adaptées
- Le personnel doit être formé et qualifié
- Les installations doivent être suffisantes et qualifiées
- Une gestion de la documentation doit être existante
- La traçabilité doit être complète grâce au dossier de lot
- Enregistrement et examen des réclamations
- Existence d'un système d'audit interne

Ces principes peuvent être organisés, comme décrit ci-dessous, autour des 5M :

- Matériel : identifié, entretenu, qualité, nettoyé...
- Méthodes : disponibles, détaillées, vérifiées, validées...
- Main d'œuvre : formée et habilitée au poste de travail ...
- Matières : identifiées, contrôlées ...
- Milieu : infrastructures de production qualifiées...

Enfin, les BPF permettent d'éviter les risques de contamination croisée¹² des produits et les risques de confusion notamment au niveau de l'étiquetage et de l'identification des composants. Ainsi, le fabricant établit et met en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace. Les BPF sont donc un référentiel pharmaceutique pour assurer que le médicament final est pur, sûr et efficace. (11)

¹ Do Bernard. Cours Mastère spécialisé : Règlementation pharmaceutique relative à l'évaluation des spécialités pharmaceutiques. 2017

² Contamination croisée : contamination par un autre produit ou par un contaminant interne ou externe

2.3. Management de la qualité

2.3.1. Définition

Le management de la qualité est l'ensemble des actions mises en place pour avoir une démarche qualité³ ou d'amélioration continue afin d'augmenter la qualité de la production et de l'organisation. (12)

Le management de la qualité s'appuie sur des normes ISO.

2.3.2. Référentiels normatifs : Normes ISO appliqués au management de la qualité

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante dont les 162 membres sont des organismes nationaux de normalisation. Des experts se réunissent pour mettre en commun leurs connaissances dans le but d'élaborer des normes⁴ internationales afin d'harmoniser des pratiques et de définir un cadre commun à tous. Ces normes sont à caractère volontaire. Les entreprises s'y conforment alors pour garantir un niveau de qualité et de sécurité reconnu et approuvé. Ainsi les entreprises peuvent améliorer leurs performances et accroître la confiance des clients. (13)

Les normes ISO 9000 couvrent les différents aspects du management de la qualité. Elles sont déclinées en plusieurs normes :

Normes ISO 9000 : 2005 « Système de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire ». A ce jour, cette norme a été révisée en ISO 9000 :2015 et elle spécifie les termes et définitions s'appliquant à toutes les normes relatives au management de la qualité et aux systèmes de management de la qualité. (12,14)

Les principes du management de la qualité sont d'abord apparus dans la norme ISO 9004 version 2000, puis ont été repris dans la norme ISO 9001 version 2008 révisé par la suite en 2015.

La norme ISO 9004:2000 révisée actuellement en ISO 9004:2018 fournit des lignes directrices permettant à l'organisme d'améliorer l'aptitude d'un organisme à obtenir des performances

³ Démarche qualité : améliore le fonctionnement et le savoir-faire de l'entreprise. La démarche qualité permet d'orienter la stratégie en fonction des attentes clients.

durables. Cette norme s'applique à tout organisme, quels que soient sa taille, son type et son activité. (15)

La norme ISO 9001 : 2008 spécifie les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un organisme a besoin de démontrer son aptitude à fournir régulièrement un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables. La norme vise à accroître la satisfaction de ses clients par l'application efficace du système, y compris les processus pour l'amélioration continue du système et l'assurance de la conformité. (16)

La norme ISO 9001 : 2008 a évolué pour donner la norme ISO 9001 : 2015. Les principales évolutions de cette norme comprennent une structure de la norme commune avec toutes les autres normes. Le contexte de l'organisme est désormais pris en compte. Les processus métier sont élaborés avec les processus qualité de l'entreprise. En effet, il n'y a pas de séparation entre les différents métiers de l'entreprise tous sont liés au système de management de la qualité. L'approche par les risques est renforcée. Les résultats doivent être basés sur l'approche du cycle de vie du médicament. Le cycle de vie comprend l'ensemble des étapes de la conception à la valorisation (du premier jour de conception, fabrication, exploitation, disparition, recyclage). L'entreprise doit calculer son résultat en tenant compte de l'ensemble des coûts et processus de la conception au recyclage. L'approche par les processus est également renforcée. Des actions préventives sont mises en place suite à l'identification des risques. Dans cette nouvelle version il y a également un renforcement de l'engagement de la direction et dans la gestion des connaissances ainsi que le renforcement de l'évaluation de la performance basée sur les résultats.(17)

2.3.3. Principes du management de la qualité

Après la révision de la norme ISO 9001 version 2015, le management de la qualité repose sur 7 principes.

Orientation client

Les entreprises dépendent des clients et doivent donc comprendre les besoins spécifiques. Ce principe repose sur la capacité à identifier les besoins clients. L'analyse, l'écoute des besoins

et des attentes permettent d'augmenter l'activité commerciale et les parts du marché, d'améliorer l'image de l'organisme et en enfin d'élargir le panel de client.

Leadership

La finalité et les orientations sont établies par les dirigeants. La direction doit s'engager en définissant les objectifs de l'entreprise pour contribuer au succès de la démarche qualité. La stratégie de l'entreprise doit être communiquée à tous les niveaux. Cela permet de motiver le personnel à atteindre les objectifs fixés et à améliorer l'efficacité de l'entreprise.

Implication du personnel

L'ensemble du personnel doit être impliqué pour réaliser les objectifs qualité. L'implication du personnel passe par la reconnaissance et l'amélioration des compétences et du savoir-faire. Cette implication permet de renforcer l'engagement de chacun dans l'amélioration continue, le développement des compétences et de favoriser l'adhésion aux valeurs et à la culture de l'entreprise. Pour cela il est nécessaire d'identifier les besoins en formation. (18,19)

Approche processus

Le système du management de la qualité est constitué de processus⁵ qui interagissent les uns avec les autres. En effet, lorsque les activités et les ressources sont gérées comme un processus, les résultats sont atteints avec plus d'efficacité et d'efficience. L'approche processus peut se décomposer en plusieurs étapes comme décrit dans la figure 4:

- Identification du processus
- Définir le nom du processus
- Lister les activités principales menées au sein d'un processus
- Définir les données d'entrée qui correspondent au besoin
- Définir les données de sortie qui correspondent au produit

⁵ Ensemble d'activité transformant des éléments d'entrée en élément de sortie

Des indicateurs de surveillance peuvent être mis en place afin de s'assurer que le processus est maîtrisé et efficace. (20)

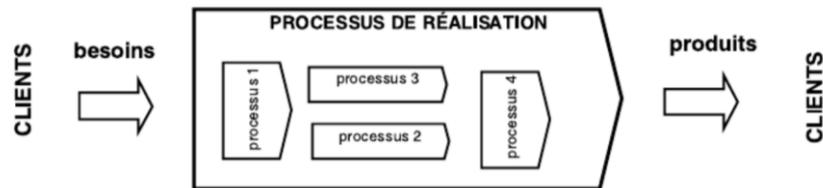


Figure 4 : Approche processus

Remarque : dans la version précédente ISO 9001, il y avait également le management par approche système qui est désormais intégré dans l'approche processus.

Prise de décision fondée sur des preuves

Les décisions sont efficaces lorsque celles-ci sont fondées sur l'analyse de données, des faits et d'informations et non pas sur des opinions, des suppositions. En effet, cette analyse mène à une plus grande objectivité et à une réduction de l'incertitude.

Gestion des relations avec les parties intéressées

Il est important de gérer les relations avec les parties intéressées afin de s'assurer de la conformité de la prestation et du produit.

Amélioration

Un des objectifs permanent de l'entreprise est l'amélioration continue de la performance pour satisfaire aux exigences clients et accroître la satisfaction client. Ce principe est développé dans le paragraphe suivant. (18,19)

3. L'amélioration continue de la performance des processus

Comme vu précédemment, la qualité est essentielle dans l'industrie pharmaceutique tant pour le produit mais également pour la maîtrise de toutes les activités et l'environnement pharmaceutique. Cependant, la concurrence est de plus en plus forte entre les entreprises pharmaceutiques. Les industries pharmaceutiques doivent en permanence produire plus vite, moins cher sans omettre la qualité.

Afin d'être davantage compétitif, la démarche de l'amélioration continue est nécessaire et permet d'obtenir un succès durable.

Ainsi au travers ce chapitre, nous allons étudier l'amélioration continue d'un point de vue réglementaire et un concept majeur utilisé dans l'amélioration continue : la roue de Deming. Cette démarche d'amélioration continue permet d'améliorer les performances de l'entreprise.

3.1. Définition de l'amélioration continue

L'amélioration continue est une démarche structurée pour améliorer la qualité du produit, la satisfaction client et la performance globale de l'entreprise. Dans la démarche d'amélioration continue, il s'agit de créer un dynamisme permanent d'amélioration par la remise en cause des processus, notamment en augmentant les capacités à anticiper et à réagir face aux risques et aux opportunités d'amélioration. Elle permet donc l'amélioration du système qualité⁶. (21)

L'amélioration continue peut se réaliser en 2 étapes. Tout d'abord, l'amélioration des produits, des services et des processus par la mise en place d'actions correctives et préventives et la réalisation d'audits. Puis, l'évaluation des améliorations et le suivi de l'efficacité en effectuant des mesures du progrès par rapport à l'objectif qualité initial à l'aide d'indicateurs de performances.

La pratique de l'amélioration continue présente plusieurs bénéfices tels que l'amélioration des performances globales et des résultats, la réduction des coûts grâce à la suppression des anomalies et leur prévention, une meilleure production et le développement des processus à

⁶ Do Bernard. Cours Mastère spécialisé : Le système qualité pharmaceutique : composante majeure du management de la qualité. 2017

tous les niveaux. La volonté du changement, l'implication des gens à tous les niveaux, l'utilisation des faits et des données et enfin l'utilisation de certains outils comme par exemple le cycle PDCA⁷ contribuent à la réussite d'une culture d'amélioration continue. Le principe de l'amélioration continue est développé dans l'ICHQ10. Il est décrit dans la partie suivante. (22)

3.2. Contexte normatif de l'amélioration continue : ICH Q10

ICH signifie « conférences internationales of harmonisation », c'est une organisation tripartite entre trois régions du monde : Europe, Japon, Etats-Unis. Ces conférences rassemblent les autorités de réglementation et les représentants des industries pharmaceutiques de ces régions pour discuter et harmoniser des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. L'ICH a mis en place une série de guides ou lignes directrices sur différents sujets. Ceux consacrés à la qualité sont porteurs de la lettre Q⁸.

La version définitive de l'ICH Q 10 date de juin 2008. L'ICHQ10 est une approche globale du système qualité pharmaceutique pour améliorer la qualité des médicaments. Ce modèle est qualifié de global car il s'applique tout au long du cycle de vie du produit c'est-à-dire qu'il inclut toutes les étapes du développement jusqu'à l'arrêt de la commercialisation du produit.

Ce guideline a permis de donner des notions essentielles sur le management de la qualité qui étaient absentes des bonnes pratiques de fabrications, ce qui a amené à modifier les chapitres 1,2 et 7 des BPF pour harmoniser. En effet les BPF, comme nous l'avons vu étaient focalisées sur la qualité pour assurer que le médicament final est sûr, pur et efficace.

L'ICHQ10 vient également compléter les normes ISO 9001 qui, comme nous l'avons vu, mesure l'efficacité du système qualité et la satisfaction client.

A ce jour, l'application de l'ICH Q10 est facultatif mais il permet de faciliter l'amélioration continue de la qualité basée sur une quête constante des informations sur le produit. En effet, il permet l'anticipation des écarts et des changements et une mise en œuvre sécurisée grâce à la gestion des risques, comparé aux BPF et à la norme ISO 9001 dans lesquels ces notions étaient absentes ou partiellement mentionnées. La figure 5 compare les approches qualité

⁷ PDCA : plan, do, check, act

⁸ Do Bernard. Cours Mastère spécialisé: Le système qualité pharmaceutique: composante majeure du management de la qualité. 2017

couvertes par les différents référentiels : BPF, ISO 9001 et ICHQ10. Ainsi l'ICH Q10 s'étend au-delà des BPF. Il permet également de renforcer les liens entre le développement et la fabrication.

	BPF	ISO 9001	ICH Q10
Gestion	Points absents	Points mentionnés de façon partielle	Points présents
Amélioration continue	Points absents	Points mentionnés de façon partielle	Points présents
Gestion du risque qualité	Points absents	Points mentionnés de façon partielle	Points présents
Gestion des connaissances	Points absents	Points mentionnés de façon partielle	Points présents
Cycle de vie	Points absents	Points mentionnés de façon partielle	Points présents
Opportunités	Points absents	Points mentionnés de façon partielle	Points présents
	Points absents	Points mentionnés de façon partielle	Points présents

Figure 5 : Comparaison des approches qualité couvertes par différents référentiels⁹

La mise en place de l'ICH Q10 pour les établissements pharmaceutiques présente plusieurs objectifs. Il permet tout d'abord d'assurer la réalisation d'un produit de qualité approprié pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé et aux autorités. Il permet également d'établir et de maintenir une phase de maîtrise en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance et du procédé du produit. La gestion de risque peut être utilisée pour mettre en place les systèmes de surveillance.

Tous ces éléments de l'ICH Q10 doivent être appliqués à toutes les étapes du cycle de vie du médicament. Dans l'ICH Q10 des facilitateurs et des outils sont décrits afin de permettre de réaliser les objectifs qui aident à la maîtrise de la qualité et à l'amélioration continue.

Les facilitateurs

Le premier facilitateur est la gestion des connaissances. En effet la connaissance du produit doit être maîtrisée depuis le développement du produit jusqu'à l'arrêt.

⁹ Do Bernard. Cours Mastère spécialisé: Le système qualité pharmaceutique: composante majeure du management de la qualité. 2017

Le second facilitateur est la gestion des risques qui permet d'identifier, d'évaluer et de contrôler les risques potentiels à la qualité. Les principes et les exemples d'outils, de la gestion des risques sont présents dans la ligne directrice ICH Q9, et seront développés dans la partie 2 (§1.4.3.)

Les outils

Plusieurs outils sont appliqués pour contribuer à l'amélioration continue tels que les systèmes de surveillance de la performance en établissant une stratégie de contrôle. La stratégie de contrôle correspond à un ensemble de contrôles effectués sur les caractéristiques du produit tels que des propriétés physico chimiques par exemple, et sur la compréhension du procédé. D'autres outils contribuent à l'amélioration continue tels que le système de CAPA¹⁰, la maîtrise des changements et la revue de direction réalisée sur la performance du procédé et la qualité du produit. (23)

3.3. Le modèle de la roue de Deming (PCDA)

Le processus d'amélioration continue répond aux principes de la roue de Deming : un outil qui porte le nom d'un des pères fondateurs de l'assurance qualité (William Edwards Deming) qui a largement contribué à faire connaître son principe. La roue de Deming se décompose en quatre étapes (Figure 6) : planifier, réaliser, vérifier, agir. Tout d'abord, avant de commencer la planification, il est important d'analyser la situation afin de définir le niveau de départ de la démarche.

Planifier

Dans cette phase, il s'agit de définir ce que l'on veut faire en fixant les objectifs du système, les process et les ressources nécessaires pour fournir un résultat.

Réaliser

Il s'agit ici de mettre en œuvre ce qui a été planifié.

¹⁰ Correction action préventive action

Vérifier

Il s'agit de contrôler l'efficacité des actions engagées c'est-à-dire constater si l'objectif de départ est bien atteint.

Agir

Il est nécessaire de réagir en fonction des résultats obtenus et entreprendre des actions pour améliorer la performance.

Pour cela des indicateurs¹¹ de surveillance peuvent être mis en place. (24)

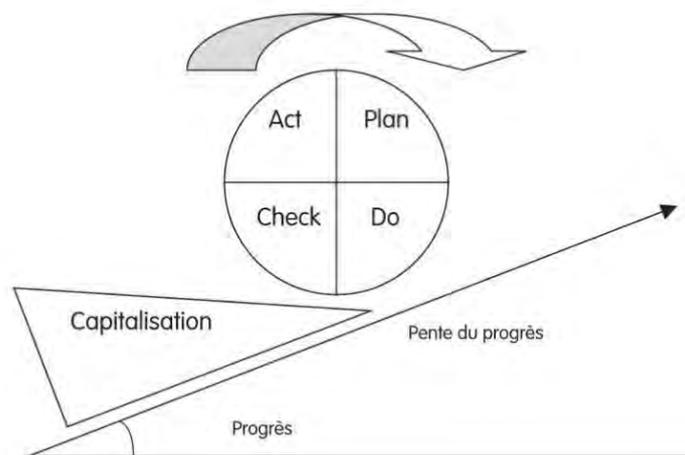


Figure 6 : La Roue de Deming(24)

Ainsi le management de la qualité est total. En effet, il s'appuie sur la maîtrise du système du management de la qualité, sur l'amélioration continue et l'anticipation des actions . La gestion de la qualité totale peut se résumer par 3 principes : la maîtrise, l'amélioration et l'anticipation.

¹¹ Indicateur : évènement, un fait observable et mesurable qui identifie de façon qualitative ou quantitative une amélioration ou une dégradation du comportement du procédé, du processus.

DEUXIEME PARTIE

L'audit qualité dans l'industrie pharmaceutique

Nous avons vu que la qualité est essentielle dans l'industrie pharmaceutique et qu'il est nécessaire de pratiquer la démarche d'amélioration continue afin de produire un produit de qualité, de maintenir un état de maîtrise de la qualité et d'augmenter les performances de l'entreprise. Un des moyens de mettre en œuvre l'amélioration continue est la pratique de l'audit. Ainsi dans cette deuxième partie, nous allons aborder l'audit qualité ainsi que son processus. De plus la gestion du risque est une démarche devant être intégrée à la réalisation de l'audit et fait partie intégrante du système du management de la qualité. Ainsi, une partie sur le management du risque sera traitée.

1. Généralité sur l'audit :

1.1. Définition et objectif de l'audit

Le terme Audit vient du mot latin « audire » qui signifie écouter. Historiquement le mot audit était employé par les Romains pour désigner un contrôle. (25)

Le petit Larousse définit l'audit comme « la procédure consistant à s'assurer du caractère complet, sincère et régulier des comptes d'une entreprise, à s'en porter garant auprès de divers partenaires intéressés de la firme et, plus généralement, à porter un jugement sur la qualité et la rigueur de la gestion ». Cette définition est issue initialement du domaine de la finance, les comptes de l'entreprise peuvent être remplacés par processus pour l'industrie pharmaceutique. En effet, comme évoqué dans les principes du management de la qualité, les entreprises fonctionnent selon une approche processus. (26)

La norme ISO 19011 : 2018 traitant les activités de l'audit « Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management » indique que l'audit est

- **Un examen méthodique** : c'est-à-dire qu'il existe une procédure d'audit
- **Et indépendant** : cela implique l'absence de conflit d'intérêt
- **Et documenté** : cela implique un compte rendu d'audit
- **En vue d'obtenir des preuves objectives** : cela implique l'existence ou la véracité de quelques choses. Elles sont obtenues par observation, mesure ou par autre moyen.
- **Et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audits sont satisfaits.** Les critères d'audits constituent l'ensemble des référentiels vis-à-vis duquel les preuves d'audit sont comparées. (27)

L'audit a plusieurs objectifs. Tout d'abord il permet de vérifier la conformité des éléments aux exigences et aux référentiels de l'entreprise. Il permet également de vérifier l'efficacité du domaine audité c'est à dire l'aptitude à atteindre les objectifs qualités spécifiées. Enfin les audits permettent de vérifier que les processus, les procédures et les instructions sont établies, connues, comprises et appliquées.

1.2. Les audits qualité

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

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

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

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

Ces types d'audit peuvent être réalisés lors d'audits internes, d'audits externes et d'audits de certification. (28)

1.2.1. Audit interne

L'audit interne est « une activité indépendante et objective qui donne à une organisation une assurance sur le degré de maîtrise de ses opérations, lui apporte ses conseils pour les améliorer et contribue à créer de la valeur ajoutée ». (25)

Ainsi, l'objectif de l'audit interne est un processus d'auto évaluation afin d'évaluer le processus de management avec la possibilité d'aider une entreprise à atteindre les objectifs fixés. Enfin, les audits internes permettent d'identifier des pistes d'amélioration du système

sous forme de recommandation pour renforcer l'efficacité de l'entreprise. Les audits internes, sont parfois appelés audits de première partie, car ils sont réalisés par, l'organisme lui-même.

L'audit interne est l'outil le plus répandu pour vérifier, évaluer et améliorer l'efficacité d'un système de management de la qualité. Un audit interne peut être de plusieurs types : audit du système de management de la qualité, audit d'un processus et audit d'un produit ou service. (28)

1.2.2. Audit externe

Les audits externes comprennent les audits appelés généralement audits de seconde et de tierce partie. Les audits de seconde partie sont réalisés par des parties ayant un intérêt à l'égard de l'organisme, comme les clients ou d'autres personnes agissant en leur nom. Ils sont réalisés pour différentes raisons : selon un calendrier pré établi à l'avance ou un évènement en particulier (appelé audit pour cause).

Les audits de tierce partie sont réalisés par des organismes d'audits indépendants, tels que ceux qui octroient l'enregistrement ou la certification de conformité ou des organismes publics. C'est donc un tiers qui réalise l'audit pour le compte d'un client. En France, l'organisme réalisant l'audit de tierce partie pour la certification est le COFRAC. (29)

1.3. Exigences réglementaires et normatives

1.3.1. Exigences des bonnes pratiques de fabrication

Les audits font partie intégrante du système qualité pharmaceutique. En effet, il doit exister un processus pour l'audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique. Les notions d'audits sont exprimées dans les bonnes pratiques de fabrication dans la partie 1. Cependant il n'y a pas de chapitre consacré à l'audit mais à l'auto inspection. L'auto inspection peut être apparentée à l'audit car les principes énoncés dans le chapitre 9 sont applicables à l'audit.

Les grands chapitres des BPF tels que le personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être

examinés à intervalles réguliers. De plus, les audits doivent être réalisés suivant un programme préétabli. Le chapitre 9 des BPF stipule également que les audits doivent être conduits de façon indépendante, cela implique que la réalisation d'audit doit être menée par une personne différente de son service, et approfondie par des personnes compétentes, c'est-à-dire que tout le monde ne peut pas auditer. Il est nécessaire d'être habilité à la pratique de l'audit.

Enfin, les résultats obtenus et les observations doivent être communiqués dans un compte rendu. A l'issu du compte rendu, des mesures correctives et préventives doivent être proposées. (11)

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

La réalisation d'audit a une place importante dans le système de management de la qualité et est un des points essentiels de la norme ISO 9001 :2015 « Systèmes de management de la qualité – Exigences ». En effet, les résultats d'audit peuvent fournir des éléments d'entrée pour l'aspect analytique de la planification des activités, et peuvent contribuer à l'identification des besoins et activités d'amélioration. Dans la norme ISO, les audits sont un moyen de surveillance, de mesure, d'analyse et d'évaluation de performance. En effet, comme vu dans les principes de la norme ISO 9001 :2015, il est nécessaire de mesurer, analyser afin d'évaluer la performance en matière de qualité, ainsi que l'efficacité du système de management de la qualité. Le chapitre concernant les audits internes spécifie que des audits doivent être réalisés à intervalles planifiés c'est-à-dire selon un programme pré établi afin de déterminer la conformité du système du management de la qualité et aux exigences règlementaires. Les programmes d'audit doivent tenir compte des objectifs qualité, mais aussi de l'importance des processus concernés, des retours d'informations des clients, des changements ayant un impact sur l'organisme et des résultats des audits précédents. (18)

La ligne directrice ISO 19011 « Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management » est issue de la norme ISO 9001 sur les systèmes de management de la qualité. Comme toute ligne directrice, elle ne spécifie pas d'exigences, mais les orientations et recommandations sur le management d'un programme d'audit, la planification et la réalisation d'un audit de système de management ainsi que sur la compétence et l'évaluation d'un auditeur et d'une équipe d'audit. La norme insiste sur 3 aspects principaux : le

management d'un programme d'audit, les activités rattachées à l'audit et les compétences et évaluation des auditeurs.

Plusieurs versions des lignes directrices se sont succédées telles que ISO 19 011 : 2002, ISO 19 011 : 2011 et ISO 19 011 : 2018. En effet, un certain nombre de nouvelles normes portant sur les systèmes de management ont été publiées et révisées notamment la norme ISO 9001 : 2015. C'est dans ce contexte que la ligne directrice 19011 a été révisée en 2 versions dont la dernière en 2018.

Parmi les différentes versions, la version de 2011 comparée à la version 2002 s'applique à l'ensemble des systèmes de management quels qu'ils soient. Dans la dernière version datant de 2018, l'approche est plus globale et plus générale. Plusieurs changements majeurs peuvent être retrouvés, comme l'approche par les risques qui y est désormais intégrée. Dans ce document, des lignes directrices relatives au management d'un programme d'audit y compris les risques liés aux programmes d'audits sont développés. Le programme d'audit est défini comme « des dispositions relatives à un ensemble d'un ou plusieurs audits planifiés pour une durée spécifique et dirigé dans un but spécifique ». La section sur la planification de l'audit est d'avantage développée. Enfin, les exigences relatives aux compétences générales des auditeurs sont également détaillées. (29)

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

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

1.3.3. Place de l'audit dans l'ICH Q10

La notion d'audit est intégrée dans l'ICHQ10 afin de contribuer au système du management de la qualité. En effet, les écarts d'audit et d'inspection font partie des éléments à prendre en compte pour suivre la performance et la qualité du produit. Ils permettent également la mise en place d'un système d'actions correctives et préventives dont doivent bénéficier les entreprises. Les audits incluant les audits internes et les audits clients, contribuent également à la réalisation de la revue de la direction sur la performance afin de revoir de manière périodique le système qualité pharmaceutique. C'est donc un outil d'amélioration continu. Ainsi les audits internes permettent de mesurer l'efficacité de l'application du système qualité et permettent d'engager des actions de progrès. (23)

1.4. Intégration de la gestion de risques aux audits

Comme vu précédemment, l'audit est un outil permanent de l'amélioration continue du système qualité pharmaceutique. Comme l'indique l'ICH Q9 et l'ISO 19011 : 2018 il est nécessaire d'intégrer la notion de risque à l'audit. Pour cela, la notion du risque est définie. De plus la démarche du management de risque est développée, dont cette dernière servira au projet d'amélioration du processus d'audit interne dans la troisième partie.

1.4.1. Définition du risque

Le risque peut être défini comme « possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un dommage » ou encore « danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé ». (30)

Le risque est donc associé à la notion de danger¹². En effet le risque est consécutif à un danger qui affecte une cible. Le risque est donc une menace pour l'être humain. Ainsi, le risque est défini par la probabilité de survenue de l'évènement (danger) et par l'ampleur des conséquences. (31)

¹² Danger : inconvénient plus au moins probable auquel on est exposé (Larousse).

Dans la norme internationale ISO 31000 :2018 « Management du risque – Lignes directrices » le risque est défini comme : « effet de l'incertitude sur des objectifs » . Un effet est un écart par rapport à un attendu. (32)

1.4.2. Management du risque

Le management du risque fait partie intégrante du management, il est intégré à la culture qualité, aux pratiques et doit être intégré dans les activités quotidiennes de l'entreprise. En effet, les risques auxquels sont confrontés les organismes peuvent avoir des conséquences en termes de performance, économique, d'environnement et de sécurité. Le management du risque est intégré tout au long du cycle de vie du médicament.

Le management du risque peut être défini comme « une activité coordonnée dans le but de diriger et piloter un organisme vis-à-vis du risque ». (32)

Il s'agit de déployer des moyens pour permettre d'identifier les événements ayant un impact sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du patient, de comprendre, d'évaluer et de maîtriser le risque. (33)

La gestion de risque permet non seulement de bien connaître les produits, les équipements et les processus mais aussi de développer une démarche d'amélioration continue.

La norme ISO 31000 traitant le « Management du risque » donne une approche générique sur le management du risque permettant de gérer toute forme de risque et n'est pas spécifique à une industrie ou un secteur. Dans la nouvelle version de la norme ISO 31000 :2018, l'orientation est plus stratégique. En effet, la direction est davantage impliquée dans l'intégration du management du risque. La norme recommande que le management du risque soit intégré à la structure de l'organisme, aux processus et aux objectifs de l'organisme. Elle fournit des principes généraux pour la gestion du risque. (32)

L'utilisation du management du risque s'appuie aussi sur L'ICH Q9, rentré en vigueur en novembre 2009.

L'ICH Q9 stipule que l'évaluation du risque pour la qualité doit être fondée sur les connaissances scientifiques et être liée à la protection du patient. De plus, le niveau d'effort, du processus de gestion des risques de la qualité doit être proportionnel au niveau de risque.

L'ICH Q9 décrit un modèle du management de risque présenté dans la figure 7. (34)

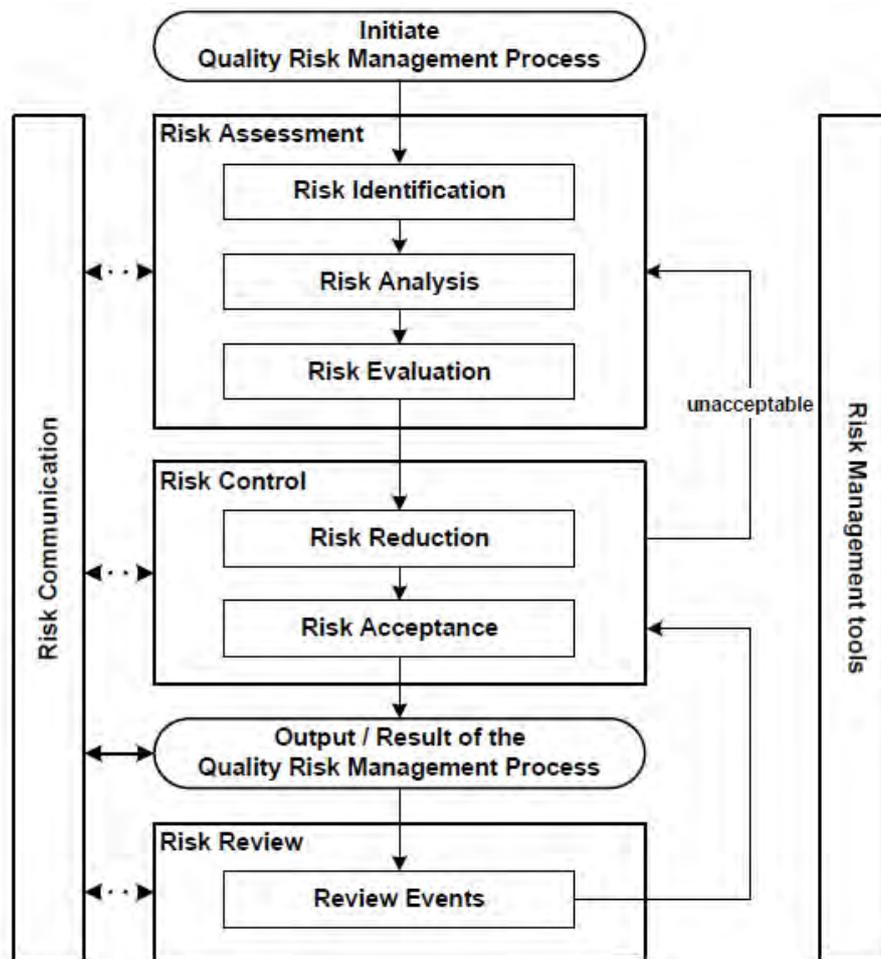


Figure 7 : processus du management du risque (34)

Le logigramme de la figure 7 montre, que la mise en œuvre de ce modèle permet, par une approche structurée, l'identification des risques ayant un impact sur la qualité et l'organisme et prévoir la maîtrise et la gestion des risques. L'analyse de ces impacts permet de réduire les risques potentiels mais aussi de définir les critères de risques acceptables. (34)

La démarche générale d'une analyse de risques débute par l'appréciation du risque et tout d'abord par son identification.

- Identification du risque

Cela revient à identifier des dangers ou des risques de dysfonctionnement d'une étape, d'une opération pharmaceutique ou d'un processus. En effet, dans l'étape d'identification des risques, il s'agit de répondre à la question : qu'est-ce qui pourrait mal se passer ? Notamment en identifiant les conséquences possibles. Plusieurs paramètres peuvent permettre d'identifier les risques tels que les réclamations clients et fournisseurs. En effet une réclamation peut mettre en avant un risque opérationnel ou organisationnel non traité à l'origine du dysfonctionnement rencontré. Les rapports internes d'inspections, les visites de sites, la collecte des incidents et les rapports externes peuvent permettre d'identifier les risques. (33,34)

Une fois les risques identifiés, il faut analyser les risques pour les hiérarchiser et définir les risques prioritaires à traiter afin de mettre en œuvre un système de gestion des risques.

- Analyse du risque

L'analyse de risque s'appuie sur plusieurs critères : la fréquence et la gravité ou sévérité. En effet, le risque sera d'autant plus grand qu'il sera fréquent et jugé et sévère. La fréquence du risque est souvent appelée occurrence.

Ces paramètres sont évalués à l'aide d'un système de cotation. Cependant, la mise en place d'échelle de cotation est spécifique à chaque étude et à chaque entreprise. Il n'existe pas de standard. Les échelles présentent plusieurs plages.

La sévérité définit la gravité de l'impact en cas de survenue du danger. Pour évaluer la sévérité la question suivante peut se poser : quelles sont les conséquences ? La cotation de la gravité dépend de la grille de cotation établie (Cf Figure 20 partie 3 §2.1.2.2.). Généralement, la cotation sera maximale pour un risque dont la défaillance est critique et, elle sera au minimum pour un risque ayant un impact faible sur le processus ou le patient.

L'occurrence est la probabilité d'arrivée du risque. Les questions suivantes peuvent se poser pour évaluer l'occurrence : Est-il probable que ça arrive souvent ? La cotation de la probabilité dépend de la grille de cotation établie (Cf Figure 21 partie 3 §2.1.2.2.). Un risque apparaissant très fréquemment aura la cotation maximale et un risque avec très peu de probabilité d'apparition aura la cotation minimale. Dans certains outils d'analyse de risque, la

défectabilité c'est-à-dire la facilité avec laquelle le risque peut être détecté est également déterminant pour mener à bien l'analyse de risque.

Dans ce cas-là, la détectabilité est inversement proportionnelle au niveau de détection. (Cf figure 22, partie 3 §2.1.2.2. Lorsque la détection est impossible, le score de détectabilité sera maximal tandis que lorsque la détection sera certaine, le score de détectabilité sera minimum.

- Evaluation du risque selon des critères

Après avoir donné les notes de gravité et d'occurrence, la criticité est évaluée. L'objectif de la criticité est de hiérarchiser les risques afin de déterminer les risques prioritaires à traiter. Dans certains ouvrages, la criticité peut être également appelée indice de priorité des risques (IPR) appelé encore en anglais « risk priority number (RPN) ».

La criticité est le produit de la gravité, occurrence et détectabilité si cette dernière est évaluée. Plus la criticité est importante, plus la défaillance est importante. Ainsi, le niveau de criticité permet de classer les risques en plusieurs catégories. Le classement est propre à chaque projet.

Avant de commencer la cotation, il est nécessaire d'établir une valeur seuil, c'est-à-dire un seuil au-dessus duquel tout risque nécessite obligatoirement une action préventive. Ce seuil définira les risques inacceptables. Cette valeur limite est établie en fonction des grilles de cotation et du niveau d'exigence de qualité souhaité par l'entreprise. Les différentes combinaisons pour établir la criticité peuvent être résumées dans la figure 8 ci-dessous :

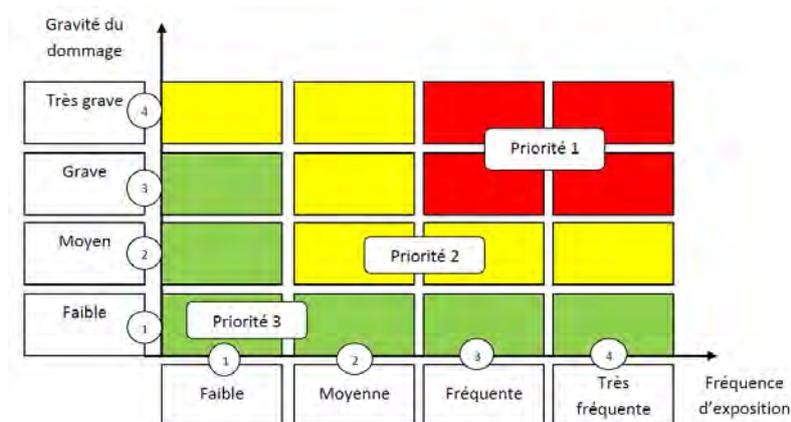


Figure 8 : Matrice de criticité

Dans la figure ci-dessus, les couleurs traduisent le niveau de risque :

- rouge : risque inacceptable. La fréquence et la gravité sont élevées. Des actions préventives doivent être mises en place immédiatement pour maîtriser le risque des défaillances

- jaune : la criticité nécessite éventuellement la mise en place d'actions

- vert : risque acceptable. La criticité du risque ne nécessite pas la mise en place d'actions.

Les couleurs de la matrice de criticité (rouge, jaune, verte) permettent de définir des niveaux de priorités sur la mise en place des actions. Comme vu précédemment, chaque entreprise peut définir ses niveaux de criticité, ce tableau est seulement à titre d'exemple.

- Maîtrise du risque

La stratégie de maîtrise de risque est propre à chaque entreprise en fonction de sa politique et des ressources disponibles. Le but de la maîtrise des risques est de définir des actions qui vont permettre de réduire le niveau de criticité des défaillances critiques. Comme vu précédemment, en fonction du seuil de criticité défini, il s'agit de prendre des décisions ou non de mettre en place des actions pour diminuer le risque.

Pour maîtriser le risque la question suivante peut se poser : Que peut-on faire pour réduire ou éliminer les risques ? La réduction du risque est décidée en fonction du seuil de criticité établi.

- Lorsque l'indice de criticité est au-dessus du seuil défini, alors le risque est considéré comme inacceptable et doit être traité en priorité.
- Lorsque l'indice de criticité est en dessous du seuil défini, alors le risque est acceptable. Un plan d'action n'est pas prioritaire.

La réduction des risques inclut des mesures prises pour atténuer la gravité et la probabilité de préjudice. Ainsi pour réduire le risque, la question suivante peut se poser : existe-t-il des facteurs permettant de limiter la conséquence du risque ou de réduire la probabilité d'occurrence du risque ?

Dans certains outils d'analyse de risque, il est possible de travailler également sur l'amélioration de la détectabilité.

La mise en œuvre de mesures de réduction des risques peut introduire de nouveaux risques dans le système ou accroître l'importance des autres risques existants. Il sera alors nécessaire de réévaluer les nouveaux risques. (31,33)

La maîtrise des risques est le point essentiel de l'AMDEC qui sera présentée dans le paragraphe suivant.

- Revu du risque

Les résultats du processus de gestion des risques doivent être revus pour tenir compte des nouvelles connaissances et de l'expérience.

1.4.3. Outils de la gestion du risque

Traditionnellement, les risques qualité étaient gérés de diverses manières informelles sur la base de compilation d'informations et d'observations. Les industries pharmaceutiques doivent dorénavant évaluer et gérer les risques en utilisant des outils de la gestion de risque.

Des outils qualité simples sont retrouvés dans de nombreux ouvrages et sont décrits dans l'ICH Q9 tels que le QQQQCP, les 5P et le diagramme d'Ichikawa. Il existe également des outils plus complexes, qui peuvent être utilisés tels que HAZOP, HACCP, AMDEC, arbre des causes, analyse préliminaire des risques et « risk ranking ». (34)

➤ Les outils de base

QQQQCP

Cet outil permet de définir ou de clarifier le problème. Il donne un guide d'analyse au travers des questions clés. Les lettres correspondent aux questions factuelles suivantes à se poser :

- Q : Qui → Quels sont les acteurs ?
- Q : Quoi → Quel est le problème ?
- O : Où → Où cela se produit -il ?
- Q : Quand → Quand cela a lieu ? Depuis Quand ?

- C : Comment → Comment cela se traduit-il ? Comment réalise-t-on le process concerné
- P : Pourquoi → Quel est l'objectif visé ?

La réponse à ces questions permet donc définir le problème et de passer à la recherche des causes d'un incident. (35)

5P

5P correspond au 5 pourquoi. La méthode des 5 Pourquoi permet l'identification des causes racines d'un problème. La question pourquoi est répétée 5 fois. Il s'agit d'essayer de trouver les raisons les plus importantes ayant provoqué la défaillance pour aboutir à la cause principale. (35)

Ichikawa ou diagramme de causes à effets ou encore appelé diagramme en arête de poisson

Cet outil permet de classer toutes les causes à l'origine du problème selon 5 familles : Main d'œuvre, Milieu, Méthode, Matières et Moyens. Ce diagramme est utilisé lorsque le problème est suffisamment formulé donc après avoir utilisé le QQOCQP et avant de réfléchir aux solutions à mettre en place. C'est donc un inventaire de toutes les causes possibles avec une démarche de 5M pour structurer les idées afin de ne rien oublier. (35)

➤ Les outils complexes

« HAZOP »

« HAZOP » est l'acronyme de « Hazard and operability studies » en anglais soit en français « analyse des risques de probabilité »

Il s'agit d'une technique pour identifier les écarts, par rapport à l'utilisation normale ou les intentions de conceptions. Cette approche s'applique à plusieurs paramètres tels que le débit, la température, pression et utilise des mots clés comme par exemple « pas de », « plus de », « moins de », « trop de » ...

L'outil HAZOP peut être appliqué aux procédés de fabrication, pour les équipements et les installations. Il est utilisé principalement dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les risques liés à la sécurité des procédés. Cela facilite la surveillance régulière des points critiques dans le processus de fabrication. (34)

« HACCP »

« HACCP » est l'acronyme « Hazard Analysis Critical Control Point » en anglais soit en français « le système d'analyse des dangers et de maîtrise des points critiques ».

Cet outil consiste, par l'analyse des dangers, à repérer les phases ou les opérations critiques durant la conception, le développement, la production ou encore lors de l'utilisation des produits, pour les éliminer ou les contrôler. L'HACCP est basée sur 7 principes : conduire une analyse de danger, déterminer les points critiques de contrôle pour la maîtrise des processus, établir les valeurs cibles et les limites des tests, construire un système de surveillance, définir les actions correctives à prendre lorsque la surveillance révèle que le point critique n'est pas maîtrisé, établir un système pour vérifier que le système HACCP fonctionne efficacement, établir toute la documentation.

L'HACCP est utilisé pour identifier et gérer les risques associés aux risques physiques, chimiques et biologiques (y compris la contamination microbiologique), c'est une méthode initialement très utilisée dans l'Industrie agro-alimentaire pour la maîtrise de l'hygiène. (34)

Analyse des modes de défaillance, de leur effet et de leur criticité « AMDEC »

C'est une méthode d'analyse prévisionnelle, très utilisée qui repose sur l'identification, l'analyse et l'évaluation des défaillances potentielles du système étudié. Il s'agit ensuite de savoir ce qui est important afin de prioriser les actions à réaliser pour minimiser le risque. Ainsi après identification des défaillances, il s'agit de définir un plan d'action pour limiter la probabilité d'apparition des défaillances. Cette méthode est donc une méthode d'anticipation, il ne s'agit pas de résoudre les problèmes. La logique de l'AMDEC sous-entend 4 questions :

- Mode de défaillance : qu'est ce qui pourrait aller mal ?

- Effet possible : quels pourraient être les effets ?
- Causes : quelles pourraient être les causes ?
- Plan de surveillance : comment faire pour voir cela ?

L'utilisation de l'AMDEC présente plusieurs avantages tels que par exemple l'amélioration continue par la mise en place de plan d'actions. Ainsi, avec la mise en place d'actions préventives, l'AMDEC permet d'éliminer les causes de défaillance. De plus, l'AMDEC permet de rendre plus stable, mieux maîtriser, mieux connaître les produits, procédés, les processus et les services. Enfin, l'AMDEC permet également d'optimiser les contrôles. En effet, à l'issue de l'AMDEC les contrôles ne seront réalisés que sur les points définis par l'AMDEC et non sur la totalité des points.

Il existe plusieurs types d'AMDEC :

- L'AMDEC produit : assure la fiabilité d'un produit en éliminant toutes les causes potentielles de défaut et de défaillance avant que la définition du produit ne soit figée. Elle permet donc d'étudier la fonctionnalité du produit.
- L'AMDEC procédé : permet d'établir le lien entre les caractéristiques du produit et les paramètres du procédé, la modification sur le procédé et son optimisation, la définition des points critiques du procédé. Elle a pour objectif d'optimiser le procédé.
- L'AMDEC processus : permet de répondre à la question suivante : comment le processus ne pourrait pas atteindre les objectifs fixés ? Elle permet aussi de définir les points critiques du processus et le changement à réaliser sur le processus.
- AMDEC service : permet d'identifier les défaillances lors de la réalisation d'un service

Dans le cas du projet d'amélioration du processus d'audit interne, l'AMDEC processus est le type d'AMDEC le plus approprié.

Dans ce cas, la réalisation de l'AMDEC peut se découper en plusieurs étapes :

- Création d'un groupe de travail
- Description du processus ou utilisation de sa description si elle est déjà réalisée
- Identification des modes de défaillances qui peuvent être générés et étude de leurs causes et effets en reprenant les questions citées ci-dessus.
- Evaluation des défaillances

Cette évaluation permet de hiérarchiser les risques afin d'orienter les actions à mettre en place pour diminuer les risques en priorité les plus importants. A partir des causes et effets des défaillances établies, la hiérarchisation est établie, comme cela a été présenté plus haut, selon 3 critères :

- Gravité (G) : elle mesure les conséquences de l'évènement.
- Probabilité (P) : appelée parfois occurrence, elle mesure la probabilité qu'un évènement se produise
- Détectabilité (D) : capacité de détecter les problèmes

La criticité de l'évènement est ensuite déterminée en multipliant les trois facteurs : gravité, probabilité, détection selon la formule suivante :

$$C = G \times P \times D$$

La valeur de C : criticité permettra de définir la priorité des actions à mettre en place pour diminuer les risques d'incidents. Les résultats de l'évaluation des défaillances sont répertoriés dans une grille AMDEC (Tableau 9) qui permettra de visualiser et classer les différents incidents (ou évènements) étudiés et définir les priorités d'actions, en fonction de C.

Identification		Analyse		Evaluation			
Processus	Mode de défaillance	Cause de la défaillance	Effet de la défaillance	D	G	P	Criticité

Tableau 9 : Grille AMDEC avant mise en place d'actions

Pour cela, le groupe de travail doit définir les seuils de C à partir desquels il doit engager une action prioritaire et immédiate (C élevée), une action non prioritaire (C moyen) ou pas d'action du tout (C faible).

Les actions à mettre en place pour réduire les risques sont confiées à un responsable et il est important de définir un délai pour leur réalisation. (36)

Le tableau 10 ci-dessous incrémenté de ces informations permet de résumer les résultats de l'analyse de risque et d'évaluer directement l'effet des actions effectuées sur la criticité des événements.

Identification		Analyse		Evaluation				Actions			Résultats			
Processus	Mode de défaillance	Cause de la défaillance	Effet de la défaillance	D	G	P	Criticité	Resp	Délai	Mesures prises	D	G	P	Criticité

Tableau 10 : Grille AMDEC après la mise en place des actions (36)

Arbre des causes

Cet outil analyse et représente l'enchaînement des causes ayant contribué à l'apparition d'une non-conformité. Il permet donc de mieux comprendre l'évènement. L'arbre des causes se construit de droite à gauche. Cet outil est utilisé au début du développement d'un projet. En effet, il permet un examen rapide des situations dangereuses sans nécessité de connaître le système étudié en détail. (35)

Pour chaque fait, il y a un questionnement :

- 1) Qu'est-ce qu'il a fallu pour que le fait se produise ?
- 2) Cet antécédent est-il nécessaire ?

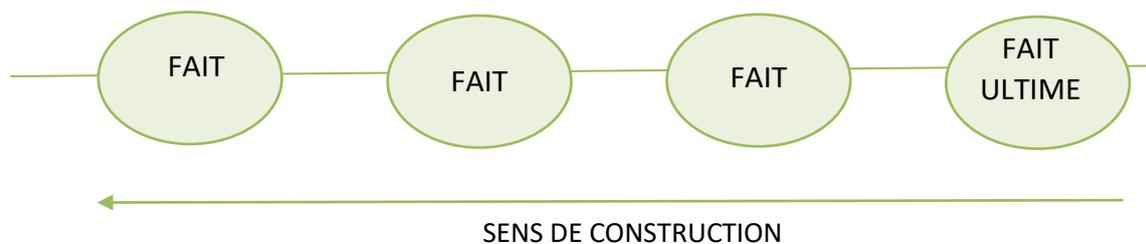


Figure 11 : Exemple d'un arbre des causes

Analyse préliminaire des risques

Cet outil permet d'identifier les risques génériques à maîtriser au début d'un projet de manière globale et rapidement. L'analyse préliminaire de risque consiste à : identifier des fonctions, des étapes, des dangers, analyser et évaluer qualitativement des dommages qui s'en suivent, classer en fonction de la gravité et de la probabilité de survenue du danger et identifier des mesures correctives possibles. L'avantage est de permettre un examen relativement rapide des situations dangereuses sur des installations et ne nécessite pas un niveau de description du système étudié très détaillé. Cet outil est donc utilisé au début du développement du projet. (34)

« Risk ranking »

C'est un outil de classement des risques. Le classement des risques implique généralement l'évaluation des risques qualitatifs et quantitatifs. Il consiste à décomposer le risque en autant de composants nécessaires pour capter les facteurs impliqués dans le risque. Il peut être utilisé pour prioriser les risques à traiter. (34)

2. Description du processus d'audit interne

2.1. Principes généraux de l'audit

Comme vu dans la première partie, le maintien du système qualité est plus efficace par la mise en place de processus transverse. L'approche par les processus est, en effet, une approche qui se développe de plus en plus dans l'Industrie pharmaceutique.

Ainsi le processus d'audit peut être modélisé de la façon suivante. (Figure 12)

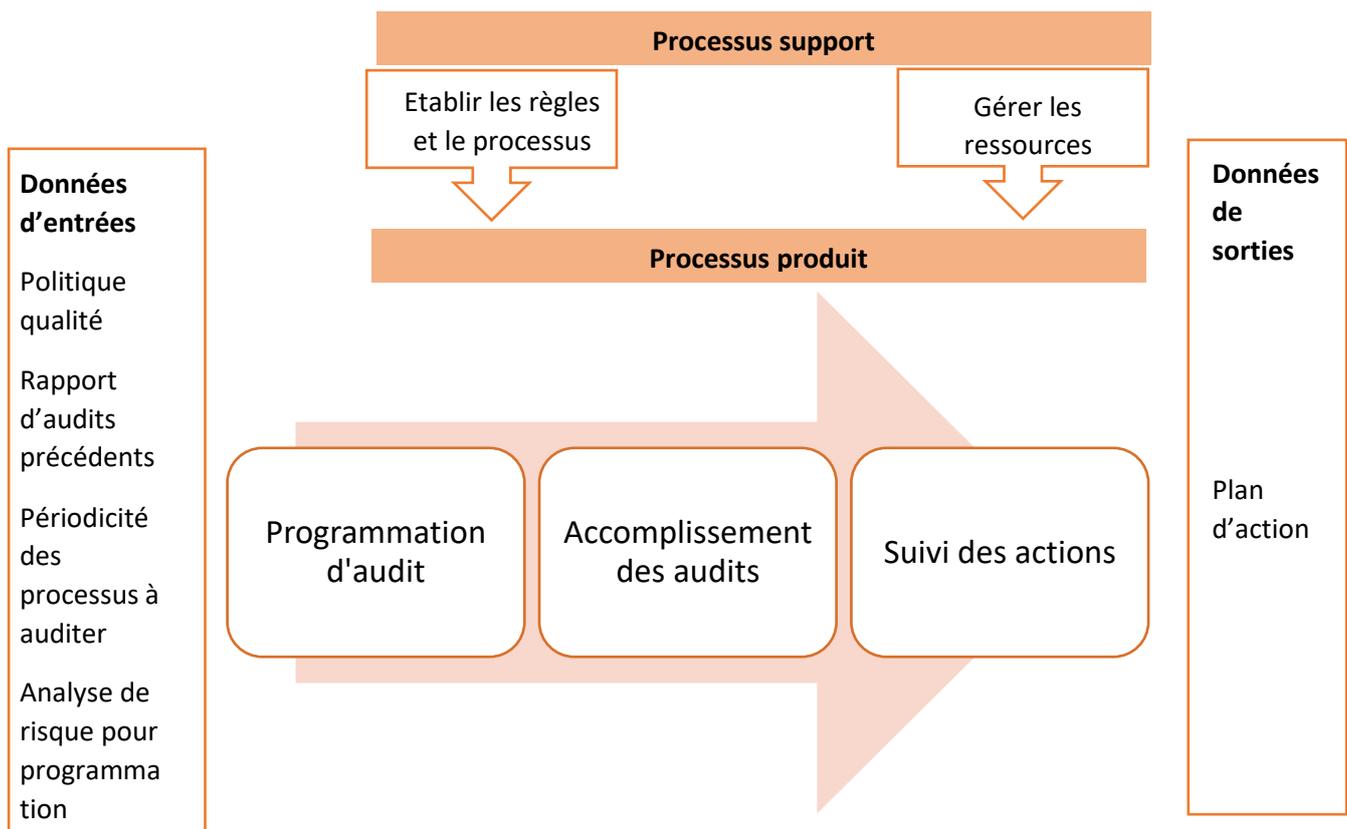


Figure 12 : Processus de la réalisation d'audits internes

Pour qu'une fonction d'audit interne soit efficace, l'audit s'appuie sur plusieurs principes

Principe déontologique

L'auditeur doit travailler avec une conscience professionnelle, avec honnêteté et en engageant ses responsabilités. De plus l'auditeur doit être compétent.

Présentation impartiale

L'auditeur a obligation de rendre des rapports exacts. En effet, les résultats doivent refléter fidèlement les activités qui ont été vérifiées. Ainsi la communication des rapports doit être véridique, précise, objective, claire et complète.

Principe de confidentialité

Les informations obtenues durant l'audit doivent être protégées. En effet les renseignements ne doivent pas être utilisés de façon inappropriée pour obtenir des gains personnels ou nuire aux intérêts confidentiels.

Principe d'indépendance

Les auditeurs doivent être indépendants de l'activité auditée dans la mesure du possible afin d'éviter les conflits d'intérêts risquant d'altérer le jugement des conclusions d'audit. Dans le cas des petites entreprises, il est parfois possible d'être totalement indépendant mais les auditeurs doivent mettre tous les moyens en œuvre pour éliminer les biais et être objectifs.

Approche fondée sur les preuves

Les résultats de l'audit sont vérifiables et reproductibles par la documentation qui constitue des preuves d'audits.

Approche fondée par les risques

Comme décrit dans la norme ISO 19011 ce principe est désormais intégré dans la version 2018. Le processus d'audit doit considérer les risques et les opportunités. L'approche fondée par les risques doit être prise en compte au moment de la programmation et de la réalisation d'audits. (27)

2.2. Acteurs du processus d'audit

Le processus d'audit met en relation plusieurs acteurs.

Les audités sont donc des personnes ou une entreprise qui seront audités ; l'audit peut porter sur un organisme dans son ensemble ou parties de celui-ci. L'audité fait face à l'équipe d'audit qui est une ou plusieurs personnes réalisant un audit, assistées, si nécessaire, par des experts techniques. Souvent l'équipe d'audit est réduite à 1 ou 2 personnes.

Un auditeur est la personne qui réalise un audit. Les auditeurs doivent être indépendants c'est à dire qu'ils ne doivent pas exercer des responsabilités vis-à-vis de l'activité auditée. Au sein de l'équipe d'audit, un auditeur est nommé responsable de l'audit. De plus, les auditeurs en formation peuvent faire partie de l'équipe d'audit. Ainsi, le choix des auditeurs selon les compétences de l'individu et l'indépendance de l'auditeur est pris en compte.

D'autres parties peuvent participer à l'audit, tels que les observateurs et les experts techniques. Les experts techniques sont des personnes apportant des connaissances ou une expertise spécifique à l'équipe d'audit. Cependant, s'il peut intervenir dans l'équipe d'audit, un expert technique n'agit pas en tant qu'auditeur.

Un observateur est une personne qui accompagne l'équipe d'audit mais qui n'agit pas en tant qu'auditeur. (27)

2.3. Formation à l'audit qualité

2.3.1. Règlementation sur la formation

La formation du personnel est une des exigences des bonnes pratiques de fabrication retrouvée au niveau du chapitre 2 « personnel ». Selon les BPF, la formation est un élément indispensable pour le maintien de la qualité et permet d'améliorer continuellement le système de gestion de la qualité. La formation doit être assurée régulièrement et périodiquement évaluée. « En plus de formations de base sur la théorie et la pratique du système de gestion de la qualité et des BPF, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leur sont attribuées ». Ainsi le personnel destiné à réaliser des audits internes, doit être formé dans un premier temps aux

principes généraux de la qualité puis, doit suivre une formation spécifique à l'audit. De plus, il est nécessaire de conserver les enregistrements de formation. (11)

La norme ISO 9001, évoque les notions de compétence et de connaissances. D'après la norme ISO 9001, il faut déterminer les compétences nécessaires afin de maîtriser les processus et la conformité des produits et des services. Pour acquérir les compétences, il est nécessaire de réaliser des formations et de l'accompagnement.

Ensuite, la transmission des compétences doit être évaluée par une évaluation pédagogique après la formation, mais également par une satisfaction des stagiaires. L'obtention de la formation peut être démontrée aux moyens d'examens oraux ou écrits ou d'observations directes. Enfin, Il faut s'assurer que les compétences acquises sont préservées au sein de l'entreprise et maintenir les compétences à long terme. Les informations documentées sur les compétences du personnel doivent être conservées. (18)

2.3.2. Application à la formation d'audit interne

La formation à l'audit interne peut être représentée par le processus ci-dessous (figure 13) :

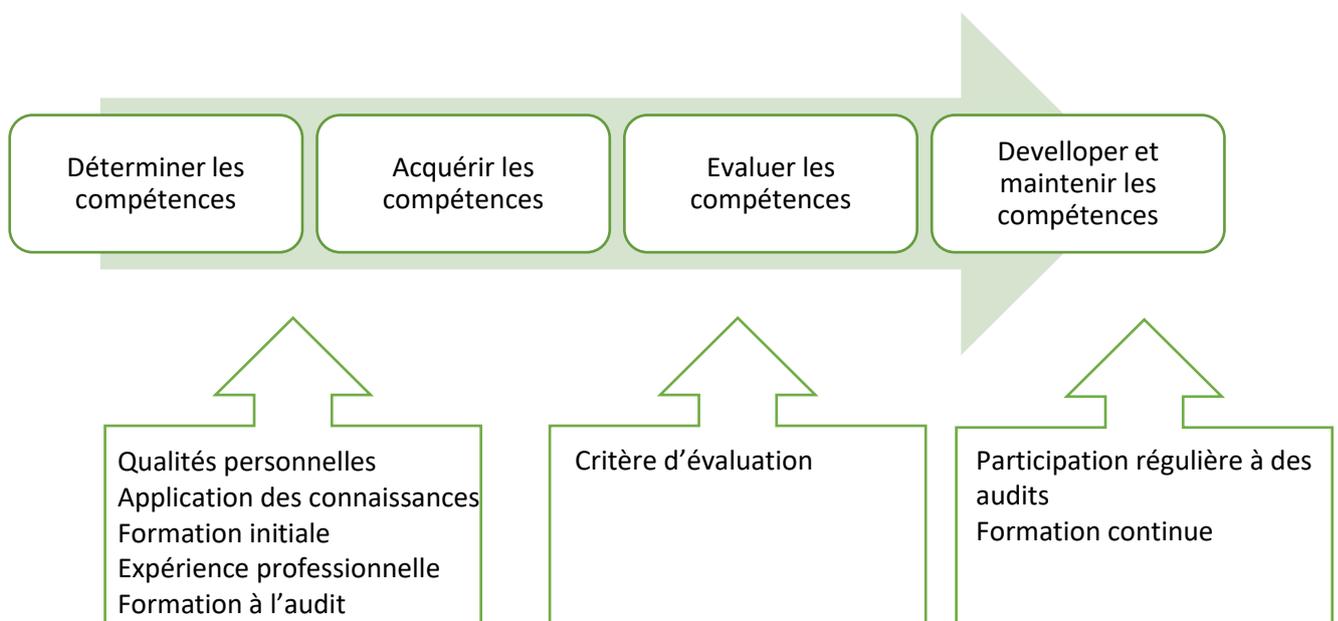


Figure 13: Processus des compétences pour l'audit interne

Détermination des compétences

Pour la réalisation d'audits internes, il est donc nécessaire de s'assurer des compétences des auditeurs afin de garantir des résultats d'audits objectifs, cohérents, justes et fiables et de répondre aux objectifs du programme d'audit.

Les compétences peuvent être acquises de différentes façons. Les compétences peuvent provenir des qualités personnelles, de l'application des connaissances, d'une formation initiale, de l'expérience professionnelle ou encore de la formation et l'expérience d'audit.

En effet, les auditeurs doivent présenter des qualités personnelles qui leur permettent d'agir en cohérence avec les principes de l'audit décrit plus haut.

Acquisition des compétences

Une fois les compétences déterminées, elles servent de base pour la sélection d'une équipe d'audit, le responsable d'audit doit identifier les besoins en formation des auditeurs.

Ainsi il est donc nécessaire que les auditeurs reçoivent une formation pour développer les compétences et connaissances nécessaires à la réalisation d'audits. Cette formation peut être effectuée par une personne interne à l'organisme dans lequel travaille l'auditeur ou bien par un organisme externe spécialisé dans les formations.

Pour la réalisation d'audits internes, plusieurs domaines doivent être abordés tels que les connaissances des normes et des référentiels relatifs à l'audit qualité, les techniques de questionnement, d'enregistrement des informations, de rédaction du compte rendu. L'aspect comportemental et les attitudes à adopter pour communiquer doivent être également abordés.

Evaluation

L'évaluation des compétences des auditeurs doit être réalisée régulièrement. Les critères de l'évaluation peuvent être qualitatifs ou quantitatifs. D'un point de vue qualitatif, il peut s'agir de la participation à une formation, de la démonstration du comportement lors de la réalisation d'audits. L'évaluation quantitative peut être réalisée en étudiant le nombre d'années d'expériences, le nombre d'audits réalisés, le nombre d'heures de formations.

Maintien et amélioration

Enfin il est nécessaire d'améliorer continuellement les compétences par la participation régulière à des audits internes, à des formations, séminaires afin de pouvoir tenir compte de l'évolution des pratiques de l'audit, des évolutions des normes, des changements dans l'organisme. (27)

3. Sous processus d'audit

Le processus d'audit qualité peut être divisé en sous processus qui sont les étapes de réalisation de l'audit. (Figure 14). Ainsi le processus de l'audit peut se décomposer de la manière suivante : programmation de l'audit, accomplissement de l'audit incluant l'étape de préparation où un questionnaire et le plan d'audit sont établis. La réalisation de l'audit à proprement parler où ont lieu la réunion d'ouverture et le déroulement de l'audit, puis une étape de conclusion comprenant la réunion de clôture et le rapport d'audit font partie également de la phase de l'accomplissement de l'audit. Enfin le processus d'audit se termine par une étape de suivi.

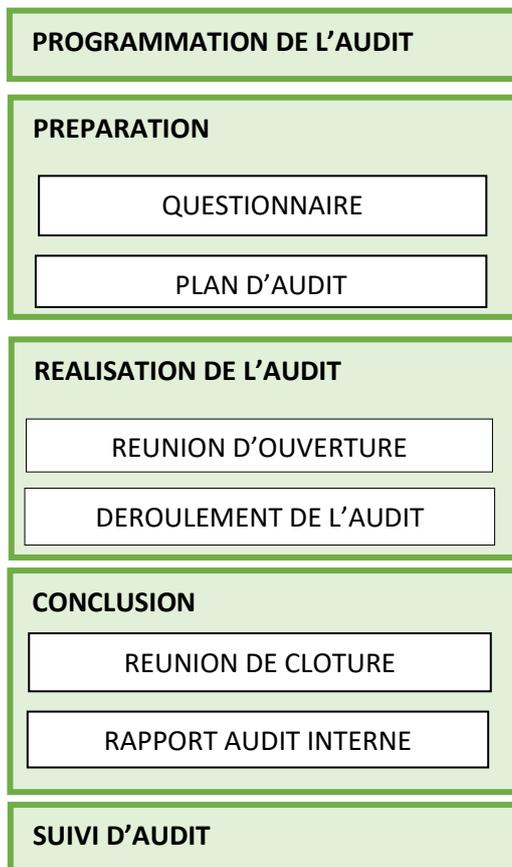


Figure 14 : Sous processus d'audit

3.1. Programmation de l'audit

Les audits doivent être planifiés selon un programme d'audit défini qui satisfait aux objectifs de la direction. Ce terme « programme d'audit » est à distinguer du terme « plan d'audit » où un plan d'audit est la « description des activités et des dispositions nécessaires pour réaliser un audit ».

Etablissement des objectifs du programme d'audit

L'établissement des objectifs du programme d'audit tient compte de plusieurs paramètres tels que : les besoins et les attentes des parties intéressées, les caractéristiques et les exigences des processus, produits, services et projets, ainsi que les modifications qui y sont apportées ; la situation du système qualité telle qu'elle est reflétée par des indicateurs (par exemple les KPI), la survenue de non-conformité, ou encore les réclamations et les résultats des audits précédents.

Détermination et évaluation des risques et opportunités

Dans la nouvelle version 2018, l'analyse de risque pour établir la programmation de l'audit doit être utilisée. Plusieurs risques doivent être pris en compte lors de la réalisation de la programmation ; notamment les risques de planification comme par exemple un défaut dans la détermination de l'étendue du programme d'audits pour définir des objectifs pertinents d'audits. Le risque au niveau des ressources doit être également pris en compte, comme par exemple un délai et une formation insuffisante ou encore une équipe d'audit qui ne possède pas les compétences suffisantes pour réaliser un audit. Enfin les risques au niveau de la surveillance, de la revue et l'amélioration du programme d'audit doivent être pris en compte.

De plus, comme vu précédemment, l'ICH Q9 suggère l'utilisation de l'évaluation de risque afin de définir la fréquence et les sujets de l'audit. En effet, cela permet de prioriser les thèmes à auditer pour identifier les axes d'améliorations, car l'audit n'a pas pour but d'auditer l'ensemble des processus de l'organisme. Pour cela, un outil de l'analyse de risque tel que l'AMDEC processus peut être utilisé pour déterminer les processus à auditer et la fréquence.

Il faut également tenir compte des opportunités pour la réalisation du programme d'audit telles que l'adaptation des compétences de l'équipe d'audit au niveau des compétences nécessaires pour atteindre les objectifs. Ainsi les personnes habilitées aptes à l'audit sont répertoriées et les audits leur sont attribués en fonction de leur disponibilité.

Etablissement du programme d'audit

Les audits internes permettent d'évaluer le niveau du système du management de la qualité et le programme est réalisé en fonction des attentes de la direction et du responsable qualité. Le programme d'audit est établi par un responsable du management du programme d'audit. Il se charge d'assurer la communication du programme d'audit avec toutes les parties intéressées, de déterminer les objectifs et l'étendue du programme, de coordonner les audits constituant une équipe d'audit et enfin de surveiller le bon déroulement des audits. Il est nécessaire de délimiter l'étendue, les limites de chaque audit et les lieux afin de ne pas nuire à la productivité.

Le programme d'audit tient compte tout d'abord des risques et des opportunités développés ci-dessus. Les résultats des audits précédents, des changements importants de l'organisme, la survenue d'évènement interne ou externe, les non-conformités, les réclamations peuvent également influencer la fréquence de l'audit et le nombre d'audits à réaliser.

Mise en œuvre du programme d'audit

Une fois le programme d'audit établi et les ressources correspondantes déterminées, il est nécessaire de mettre en œuvre la planification opérationnelle et la coordination de toutes les activités au sein du programme.

Suivi du programme d'audit

La mise en œuvre du programme d'audit doit être surveillée et mesurée de façon continue afin de s'assurer que les objectifs sont atteints. La mise en place d'indicateurs de performances comme par exemple la conformité aux programmes d'audits ou encore les performances d'auditeurs sont essentielles pour effectuer la surveillance.

Revu et amélioration du programme d'audit

Au cours d'une année, le responsable qualité doit faire un bilan de l'état d'avancée du programme d'audit afin d'identifier les besoins de changement et les possibilités d'amélioration. La revue de programme d'audit est organisée en examinant les résultats de la surveillance. Ainsi la réalisation du programme d'audit constitue lui-même une approche PDCA. (27)

3.2. Préparation de l'audit :

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

Questionnaire d'audit qualité

Tout d'abord il est nécessaire de définir le champ d'audit et réaliser un inventaire des exigences qui constitueront le référentiel d'audit. Cela va permettre de lister l'ensemble des points à examiner afin de définir le domaine de l'audit. L'auditeur s'appuie sur plusieurs référentiels : des référentiels externes et des référentiels internes. Les référentiels externes sont les BPF, les normes ISO. Concernant les référentiels internes, il s'agit par exemple de documents tels que le manuel assurance qualité, les procédures et les modes opératoires. Les rapports des audits précédents, les indicateurs qualité et les relevés de non conformités et réclamations servent également de point de départ pour préparer l'audit. (37)

Une fois les référentiels listés, une grille de questionnaire peut être établie. Le questionnaire servira de fil conducteur pour l'auditeur et comporte toutes les bonnes questions à se poser. Il permet de réaliser sur chacun des points critiques une observation. (28)

Comme vu dans les principes de l'audit, la gestion du risque doit être prise en compte à toutes les étapes de l'audit. Ainsi, la grille d'audit peut être établie selon un des outils de l'analyse de risque : les 5M (milieu, matière, main d'œuvre, matériel, méthode) afin de ne pas oublier un point essentiel et cela permet d'identifier tous les points critiques. Pour cela, un diagramme d'Ishikawa peut être établi afin de servir de base pour établir la grille d'audit.

Les références des documents qualités auxquelles renvoient le point et les interlocuteurs audités peuvent être mentionnées.

Plan d'audit

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

Le plan d'audit doit être communiqué aux audités afin que ces derniers puissent s'organiser et assurer la disponibilité des personnes qui seront auditées. (37)

Ainsi le plan d'audit, représenté dans la figure 15, mentionne plusieurs informations telles que de la date de l'audit (pour un audit interne la date est fixée après concertation avec l'équipe d'audit), la liste des auditeurs, la liste des personnes souhaitées rencontrées, les horaires prévus, l'objectif de l'audit, les documents audités et enfin les référentiels utilisés.

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

Figure 15 : Exemple d'un plan d'audit

3.3. Réalisation de l'audit

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

Réunion d'ouverture

La réunion d'ouverture se déroule sur le lieu de l'audit c'est-à-dire dans le service où aura lieu l'audit. Cette réunion a plusieurs objectifs, le premier étant de présenter les équipes d'auditeurs. Ensuite, la réunion d'ouverture a pour objectif de rappeler aux audités ce qu'est un audit interne et l'objectif de l'audit. Les périmètres de l'audit sont également rappelés. Enfin, le planning est annoncé, c'est-à-dire les temps approximatifs passés sur chaque activité et l'heure approximative de la réunion de clôture. (28)

Le déroulement de l'audit

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

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

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

- Les questions ouvertes : ce type de question donne la parole à l'audité et n'influence pas les réponses attendues. Ces questions permettent de développer les réponses.
- Les questions factuelles : il s'agit des questions QQOCPQ (Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?) préalablement établies par l'auditeur lors de l'élaboration de la grille de questions. Elles permettent d'obtenir des informations rapidement et d'obtenir le maximum d'informations.
- Les questions à choix multiples : ces questions proposent le choix entre plusieurs réponses.

- Les questions fermées : les réponses possibles sont oui ou non. Elles permettent d'orienter la réponse et de valider quelque chose. (38)

L'écoute est une attitude clé à adopter pour réaliser un audit efficace.

L'écoute active permet de montrer à l'interlocuteur que l'auditeur suit. Il peut utiliser les expressions suivantes : « je vois », hochement de la tête ...

Au niveau de l'écoute, il est également important de laisser parler les personnes sans les interrompre. De ce fait, elles donneront plus facilement des informations.

Ainsi il faut un bon équilibre entre les questions posées par les auditeurs pour faire avancer l'audit et entre l'écoute des réponses fournies par les audités (Figure 16). Une relation structurée avec les audités permettra d'effectuer un audit de qualité.

Il est important d'avoir un bon équilibre avec les audités notamment en posant des questions pertinentes et en écoutant, cependant l'auditeur ne doit pas oublier de prendre des notes. La prise de notes doit être rapide, pertinente et précise. En effet les notes serviront de base pour la constitution du rapport d'audit. (37)

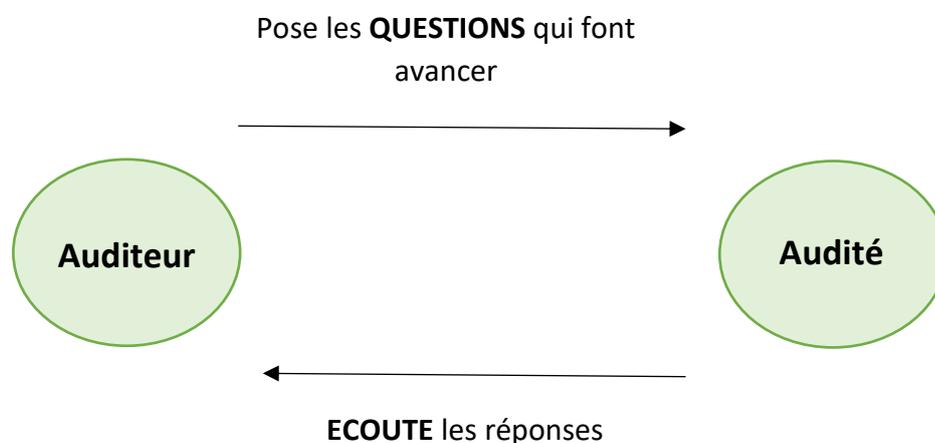


Figure 16: Schéma des relations entre l'auditeur et l'audité

Enfin, La reformulation est également très importante au niveau des échanges. C'est une preuve d'écoute active. La reformulation permet aussi de faire un bilan, de recentrer l'interlocuteur sur le sujet, de vérifier que l'on a bien compris ou encore obtenir un accord. Durant l'audit, l'auditeur ne doit pas agresser son interlocuteur mais doit essayer de comprendre.

C'est pendant cette phase que l'auditeur doit identifier les écarts entre ce qui doit être fait et ce qui est réellement fait sur le terrain. Tous les écarts détectés doivent être signalés aux responsables du domaine audité.

Cependant, lors des audits internes, il est également très important de souligner ce qui est bien et de valoriser les points positifs. Cela permet de donner confiance à l'audit. A la fin de l'audit, les auditeurs doivent disposer d'un moment afin de faire la synthèse des constats en relisant leurs notes. Les points positifs sont listés, puis les observations sont confrontées avec les autres auditeurs. A l'issue de cette synthèse, les auditeurs réalisent la réunion de clôture. (28)

3.4. Conclusion de l'audit

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

- La réunion de clôture

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

La transparence est primordiale. En effet, rien ne doit être écrit dans le rapport d'audit interne qui n'ait été préalablement communiqué aux audités. Enfin, lors de cette réunion les délais d'envoi du rapport d'audit et le délai de proposition d'un plan d'action pour répondre aux écarts sont précisés. (37)

- Rapport d'audit

Le rapport d'audit interne est le dernier acte de l'auditeur dans la mission d'audit. Il doit contenir les éléments suivants :

- Noms des auditeurs
- Rappel du périmètre audité
- Rappel du plan d'audit
- Mention des personnes rencontrées

- Détail des constats contenu dans un tableau
- Piste d'amélioration

Les constats sont la synthèse des points positifs et des points négatifs observés pendant l'audit. Les points positifs valorisent les forces, ce qui est conforme aux référentiels.

Les points négatifs peuvent avoir des niveaux de criticités différents : mineur, majeur ou critique. Enfin, les pistes d'amélioration sont des recommandations afin de faire progresser et tendre vers la performance. Les pistes d'améliorations sont formulées au conditionnel afin de les différencier avec les écarts négatifs. (38)

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

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

3.5. Suivi du CAPA plan

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

Enfin, le rapport d'audit doit être suivi par les auditeurs. Ce suivi permet de mesurer l'efficacité en suivant le respect des dates prévues pour la réalisation des actions. Ce rapport d'audit servira de données d'entrée pour les audits suivants. (37)

4. Place de l'audit dans le système du management de la qualité

4.1. L'audit : un outil de l'amélioration continue

Les différentes étapes du processus d'audit interne peuvent correspondre aux étapes de la roue de Deming PCDA présentée dans la Figure 17.

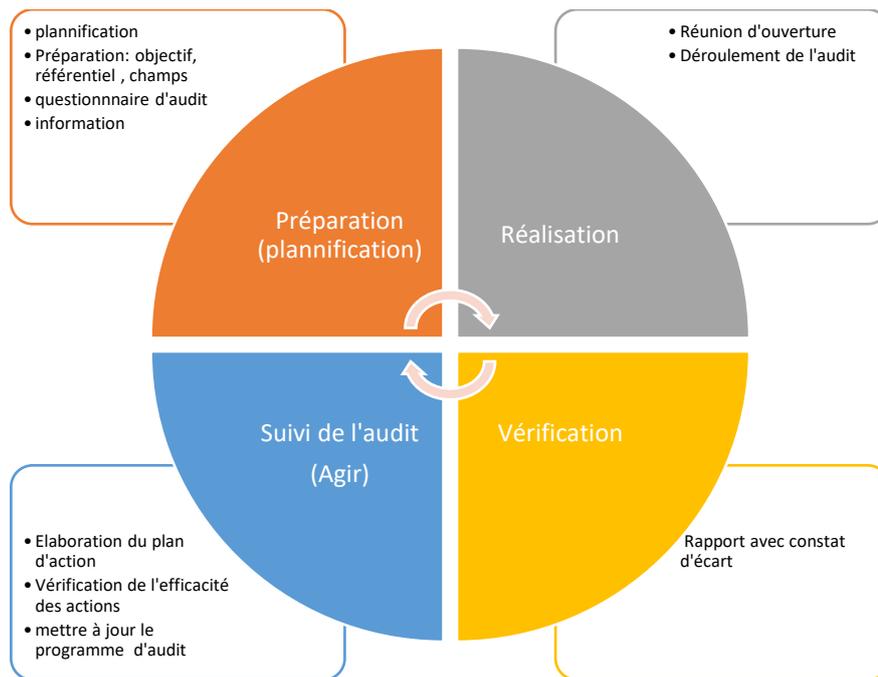


Figure 17 : L'audit interne dans le cycle PDCA

En effet, au niveau de la phase préparation, les étapes incluent la définition des objectifs, des référentiels et la délimitation du champ d'audit, l'établissement du questionnaire et la communication du planning d'audit aux audités. Ensuite, au niveau de la réalisation de l'audit ont lieu la réunion d'ouverture et le déroulement de l'audit. Puis, la phase de vérification comprend la rédaction du rapport d'audit stipulant les écarts. Enfin, le plan d'action est élaboré et suivi afin de s'assurer que les écarts soient corrigés ou que des actions préventives ont été mises en place. A l'issue de ce cycle, le programme d'audit est revu et de nouveaux autres audits sont réalisés. Ainsi, la démarche de l'audit interne suit une approche apparentée à la roue de Deming. L'audit interne est donc un véritable outil d'amélioration continue. En plus du fait que

l'audit interne soit un outil qualité imposé par les exigences réglementaires (BPF, et normes ISO), il contribue à l'amélioration permanente. C'est le premier outil de l'amélioration de la performance.

Il est donc nécessaire que le processus d'audit interne soit suffisamment développé dans les industries pharmaceutiques afin de contribuer à l'évolution du système du management de la qualité. C'est dans cette optique qu'un projet d'améliorer le processus d'audit interne a été déployé dans une entreprise pharmaceutique : FAMAR LYON afin qu'il devienne un véritable outil d'amélioration continue dans l'industrie pharmaceutique. La mise en place de ce projet est développée dans la troisième partie.

TROISIEME PARTIE

Exemple d'amélioration du processus d'audits internes dans l'entreprise pharmaceutique FAMAR

1. Etat des lieux des pratiques de l'audit interne chez FAMAR

1.1. Contexte : présentation de FAMAR

FAMAR est un groupe pharmaceutique qui appartenait à une des branches santé du groupe Marinopoulous. Marinopoulous est un groupe industriel et commercial leader en Grèce, diversifié dans le développement, la production et la distribution qui a été racheté par des banques Grecques sous la gérance de Pilar Stone. FAMAR est fondé en Grèce en 1949 et est présent sur plusieurs sites dans 6 pays (Grèce, Pays bas, France, Italie, Espagne et Canada, dont le développement dans ce dernier pays est récent). Chaque site de FAMAR est spécialisé dans différentes formes pharmaceutiques.

FAMAR est un sous-traitant c'est-à-dire qu'il réalise des opérations pharmaceutiques pour d'autres laboratoires pharmaceutiques allant de la fabrication à la distribution.

Le projet d'amélioration du processus d'audits internes a été mis en œuvre sur le site FAMAR Lyon.

1.2. Etat des lieux des pratiques de l'audit interne chez FAMAR

L'état des lieux est une étape primordiale car cela permet de fixer un point de départ dans la démarche de l'amélioration. Comme vu précédemment, la réalisation d'audits internes fait partie de nombreuses exigences réglementaires tels que les BPF, la norme iso 9001, l'ICHQ10. Ces référentiels indiquent tous que les audits doivent être planifiés, réalisés à intervalle régulier et en tenant désormais compte de l'évaluation des risques. Les exigences réglementaires étant répertoriées, l'état des lieux des pratiques actuelles sur le site FAMAR à Lyon peut alors être réalisé. Cet état des lieux permettra de définir des actions à mettre en place pour améliorer le processus d'audits internes.

1.2.1. Points forts

FAMAR présente l'avantage d'être un sous-traitant, et donc de produire pour plusieurs clients. L'entreprise est alors auditée régulièrement par les clients externes. A l'issue de ces audits, des écarts clients sont remarqués et des mesures correctives sont mises en place. Cela permet de

s'améliorer. Cependant, les audits clients ne suffisent pas à contribuer à l'amélioration continue interne à l'entreprise permettant un contrôle profond du système qualité de l'entreprise.

1.2.2. Points faibles

FAMAR présente également quelques faiblesses au niveau du processus des audits internes. En effet, ce processus d'audits internes est végétatif, peu d'audits sont réalisés. Le bilan d'audits internes de l'année 2017 montre que 4 audits ont été effectués dans l'année. Les audits internes n'étaient pas réalisés selon le planning défini initialement. De plus, le programme d'audits était défini arbitrairement et n'était pas figé. En utilisant l'arbre des causes qui est un des outils qualité (comme décrit dans la partie 2 §1.4.3.), les causes du mauvais fonctionnement du processus d'audits internes sur le site de Lyon ont pu alors être identifiées. Ainsi l'arbre (Figure 18) montre plusieurs causes expliquant la mauvaise gestion du processus d'audit interne.

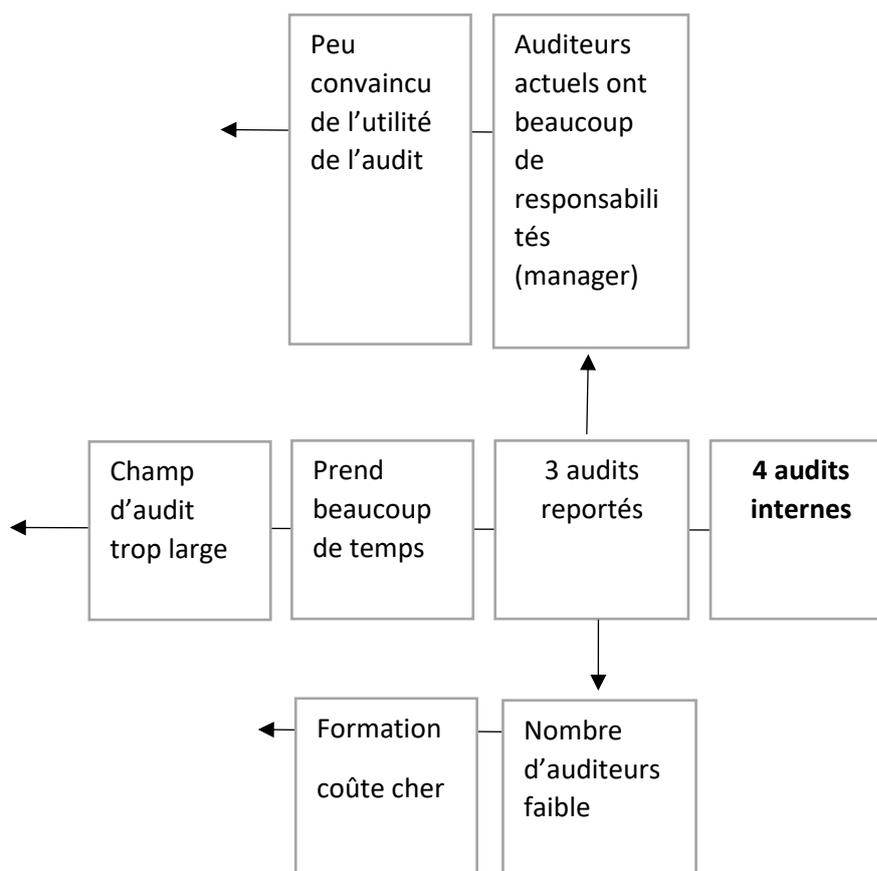


Figure 18 : Arbre des causes

Tout d'abord, peu d'audits internes ont été réalisés sur l'année 2017. Initialement 7 étaient prévus mais 3 ont été reportés. Ce report peut s'expliquer par un manque de temps de la part des auditeurs. En effet, peu de personnel était impliqué dans les audits internes. Pour réaliser des audits internes, il est nécessaire que les personnes suivent un programme d'habilitation bien précis. Il faut savoir qu'un processus d'habilitation existait auparavant mais il était basé seulement sur une formation pratique et non théorique. Les formations théoriques externes sont complexes à organiser dans un contexte financier difficile. De plus, le peu de personnes formées à l'audit ont trop de responsabilités sur le site et doivent réaliser des opérations plus urgentes que la réalisation d'audits internes. Elles sont peu convaincues de l'utilité de l'audit. Les audits étaient alors sans cesse reportés.

D'autre part, les champs de l'audit étaient trop larges ce qui explique le manque de temps. L'approche processus n'était pas développée et donc son analyse de risque non réalisée pour définir le planning.

1.3. Planification des actions

1.3.1. Plan d'action

Une fois la liste des points de dysfonctionnements établie, un plan d'action qualité peut alors être proposé. Ce plan d'action énonce les tâches à accomplir par rapport aux écarts identifiés. D'après l'arbre des causes, plusieurs actions peuvent être proposées afin d'améliorer le processus d'audit interne à différents niveaux.

Tout d'abord, au niveau du point de départ. En effet, la définition des processus à auditer, puis la réalisation d'une analyse de risque à partir des processus identifiés permettra d'établir un planning d'audits internes défini et figé.

Ensuite, un autre point peut être amélioré notamment au niveau de la formation, en formant davantage de personnes afin de réaliser un plus grand nombre d'audits. Cependant le coût est une des causes pouvant freiner la formation de nouveaux auditeurs. Pour faire face à ce problème, il est proposé de créer le module de formation FAMAR et de le dispenser en interne ce qui ne nécessiterait pas d'intervenants extérieurs.

Avant de développer le module de formation, il est nécessaire d'être habilité pour la réalisation d'audits. Pour cela, une formation théorique devait avoir lieu et 3 audits devaient être effectués.

1.3.2. Diagramme de Gantt

Ainsi, les actions à réaliser ont pu être planifiées afin d'optimiser le processus d'audit. Pour cela un outil qualité a été utilisé : le diagramme de Gantt

Le diagramme de Gantt est en effet un outil d'aide à la planification. Il représente visuellement l'état d'avancement des différentes actions à effectuer. Grâce à ce diagramme présenté dans la Figure 19, la date de début et de fin de chaque action peut être visualisée, ainsi que le chevauchement des actions et enfin la date de début et la date de fin du projet. Ce diagramme se présente sous forme de tableau avec en abscisse l'échelle des temps et en ordonnée la liste des tâches à réaliser. (39)

Action \ Mois	Mois							
	DEC	JAN	FEV	MAR	AVR	MAI	JUI	JUIL
Analyse de risque								
Planning d'audit interne								
Habilitation à l'audit interne								
Suivi module formation théorique (organisme extérieur)								
Réalisation de 3 audits		Audit 1			Audit 2			Audit 3
Module de formation								
Création du module de formation								
Enseignement de la formation								

Figure 19 : Planification des actions à l'aide du diagramme de Gantt

Ainsi l'étape de planification qui consiste à identifier les causes et à définir les actions à mettre en place s'achève. L'élaboration des actions peut alors être réalisée avec dans un premier temps la réalisation de l'analyse de risque des processus afin de définir un planning d'audit, puis dans un second temps la création du module de formation.

2. Mise en place des actions pour améliorer le processus d'audit interne

2.1. Mise en place d'une analyse de risque en vue d'établir le planning interne

2.1.1. Création d'un groupe de travail

Pour réaliser l'analyse de risque, un groupe de travail est créé. Il est constitué de 3 personnes dont la responsable qualité, la responsable assurance qualité système et moi-même. Il est nécessaire qu'il y ait au moins 3 personnes pour être au maximum objectif au niveau de la cotation de l'analyse de risque. Le groupe de travail a choisi d'utiliser l'AMDEC pour réaliser l'analyse de risque. La méthode suivie sera donc celle décrite dans la partie 2 §1.4.3.

2.1.2. Appréciation du risque

2.1.2.1. Identification des processus, de leur cause et effet

En premier lieu des processus généraux en lien avec les procédures générales du site ont été identifiés. En effet les procédures générales du site reprennent les grands processus qualité. Cette identification de processus permet par la suite de pouvoir se focaliser sur l'application d'une procédure précise et des exigences réglementaires qui s'y rapportent et non sur un champ trop large comme cité dans l'état des lieux ci-dessus. A l'issue de l'aboutissement de cette démarche, l'annexe 1 montre que 37 processus ont été répertoriés. Une fois les processus identifiés, les causes de défaillance et leurs effets sont identifiés à l'aide des outils précédemment décrits (Cf partie 2 § 1.4.3.) tels que le diagramme des causes ou encore les 5P.

2.1.2.2. Analyse de risque

Dans un second temps, il est nécessaire d'analyser le risque, cela a été fait selon la méthode AMDEC. Les informations nécessaires pour l'évaluation de risque proviennent de l'impact des processus concernés sur les produits, des incidents qualité liés à ces processus (anomalies/réclamations), des retours clients (audits externes/visites) et des résultats des audits ou inspections précédents (ANSM, audits internes). Ainsi, la sévérité, la détectabilité et la probabilité sont évaluées.

Sévérité et détectabilité

Pour évaluer ces paramètres, il s'agit d'identifier les étapes critiques et les moyens de détection des défaillances. Les étapes critiques et les moyens de détection des défaillances des processus sont disponibles en interne dans chaque procédure. Lire chaque procédure a été un travail long et fastidieux afin de repérer des informations pertinentes mais indispensables pour l'analyse de risque. En effet, identifier les étapes critiques des processus permet de déterminer la sévérité des défaillances et identifier les moyens de détection permet de déterminer la détectabilité.

Occurrence

L'analyse des récurrences des anomalies et des écarts permettent d'évaluer l'occurrence.

L'analyse de la récurrence d'anomalies sur un processus montre un point de faiblesse qui permet de déterminer la fréquence d'une défaillance. L'audit interne de ce processus permettrait de mieux comprendre l'origine du problème.

De plus, lors des audits clients, des écarts sont émis. En effet, FAMAR, en tant que sous-traitant présente l'avantage d'être audité fréquemment. Ces données sont disponibles en interne d'après l'analyse de récurrence des écarts dans les rapports d'audits clients.

L'analyse de la récurrence d'écarts peut également se faire en reprenant les rapports d'audits internes ou les rapports de l'ANSM.

Toutes les informations citées ci-dessus permettent de définir un niveau de risque. A partir du risque déterminé pour chaque processus, plusieurs paramètres ont été évalués : la sévérité, puis l'occurrence et enfin la détectabilité. Pour chaque critère, (sévérité, occurrence, détectabilité) plusieurs niveaux différents sont établis selon le principe décrit dans la partie 2 §1.4.2. et détaillé dans les grilles de cotation suivantes :

Note	Gravité G	Impact possible sur la qualité des produits	Impact sur le patient
2	<i>Mineur / Négligeable</i>	Sans impact sur la qualité des produits	Pas d'impact pour le patient
4	<i>Moyen</i>	Défaut visuel significatif qui peut être gênant pour le patient ou le client	Impact indirect pour le patient
6	<i>Majeur</i>	Touche la fonctionnalité du produit, ou la bonne utilisation (mais détectable donc sans danger). Arrêt de production.	Impact réversible pour le patient
8	<i>Catastrophique / Critique</i>	Défaut touchant la fonctionnalité non détectable par le patient. Risque de rappel de lot.	Impact irréversible pour le patient

Figure 20 : Grille de cotation de la gravité

Note	Fréquence d'apparition F	Probabilité	Occurrence du défaut
2	<i>Peu probable</i>	Peu probable mais reste du domaine du possible	Une fois par an. 0,01%
4	<i>Possible</i>	Peut arriver	Une fois par mois. Rare. 0,1%
6	<i>Probable</i>	Arrivera probablement	Une fois par semaine. Probable. 1%
8	<i>Certain</i>	Arrivera très certainement	Au moins une fois par jour. Fréquent. 10%

Figure 21 : Grille de cotation de la probabilité d'apparition

Note	Défectabilité D	Défectabilité	Défectabilité du défaut
2	<i>Certaine</i>	Pourcentage de détection > 95%	Contrôle automatique à 100%. Très facile à détecter. Alarmes, éjections
4	<i>Probable</i>	Pourcentage de détection compris entre 20% et 95%	Système automatique avec intervention humaine. Moyennement détectable
6	<i>Faible</i>	Pourcentage de détection < 20%	Inspection manuelle. Difficilement détectable
8	<i>Impossible</i>	Pourcentage de détection < 1%	Pas de contrôle en place. Pas détectable en interne

Figure 22 : Grille de cotation de la détectabilité

2.1.2.3. Evaluation du risque

Dans la méthode AMDEC, la criticité C, (Cf partie 2 §1.4.3.) qui conjugue les trois paramètres définis précédemment est calculé par la formule suivante :

$$C = \text{sévérité} \times \text{occurrences} \times \text{détectabilité.}$$

En parallèle de la cotation de chacun des critères, un seuil de criticité, c'est-à-dire le seuil à partir duquel il est nécessaire d'engager des actions, a été défini. Les résultats de ce produit représentés dans la figure 23, permettent de visualiser et de classer les risques ainsi que de définir les risques à traiter en priorité en fonction de la Criticité. Trois niveaux de criticité ont été définis : criticité élevée, criticité moyenne et criticité faible.

		Détectabilité			
		Certaine (2)	Probable (4)	Faible (6)	Impossible (8)
Gravité x Fréquence	64	128	256	384	512
	48	96	192	288	384
	36	72	144	216	288
	32	64	128	192	256
	24	48	96	144	192
	16	32	64	96	128
	12	24	48	72	96
	8	16	32	48	64
	4	8	16	24	32

Dans la figure ci-dessus, les couleurs traduisent les différents niveaux de risque :



Au-dessus de 192 : le risque de ne pas auditer ce processus est considéré comme inacceptable



Entre 96 et 192 : le risque de ne pas auditer est généralement acceptable



Au-dessous de 72: le risque de ne pas auditer le processus est considéré comme acceptable

Figure 23 : Grille de niveau de criticité

Comme vu précédemment (Cf partie 2 §1.4.3.), une action prioritaire et immédiate doit être engagée pour les risques inacceptables puis dans un second temps, des actions non prioritaires pourront être mises en place pour les risques considérés comme acceptables (criticité moyenne). Selon la méthodologie choisie, aucune action ne sera mise en place pour les risques acceptables.

Ainsi des actions sont proposées pour diminuer le risque :

- Le risque inacceptable doit être réduit par la réalisation d'un audit immédiat.
- Le risque généralement acceptable doit être réduit au minimum possible par la présence d'un audit interne de moins de 3 ans.

Pour cela, il faut donc définir des délais pour la réalisation d'audits au cours des différents semestres, et nommer des responsables pour conduire ces audits.

2.1.4. Résultats de l'analyse de risque

L'analyse de risque représentée dans l'annexe 2 a permis d'établir les risques associés aux processus sur le site de FAMAR Lyon et les résultats sont les suivants :

- 0 risque inacceptable (risque haut >192). Il n'y a donc pas besoin de réaliser des audits internes immédiatement.
- 21 « risques généralement acceptables » Pour maîtriser ce risque, un audit interne de moins de 3 ans doit être disponible. Les processus ayant été audités en 2015, 2016 et 2017 ne seront pas prévus au planning de 2018.
- 16 « risques acceptables » ne nécessitent pas d'action supplémentaire au niveau de la planification d'audits internes 2018.

Afin de lisser la charge liée à la mise en place de cette approche basée sur l'analyse de risque, certains audits de processus dont le risque est généralement acceptable seront reportés sur 2019 : la gestion des changements, le suivi des CAPA, la gestion des OOS et la validation des procédés. Il a été décidé de les reporter à 2019 car ces processus sont toujours très observés lors des audits clients.

Concernant les thèmes d'audits prévus initialement en 2017 mais qui n'ont pas été réalisés, la revue de risque a été réalisée, les résultats sont les suivants :

- Pour les processus des astreintes pharmaceutiques et de la gestion de maintenance du site, le risque est « acceptable ». Ces 2 processus ne seront donc pas reportés dans le planning d'audits internes 2018 afin de pouvoir utiliser les ressources auditeurs pour des processus jugés « généralement acceptables ».
- Le processus de la gestion de base des données présente un « risque généralement acceptable », ce processus est alors reporté dans le planning d'audits internes de 2018.

2.1.4. Etablissement d'un planning d'audit

Suite à l'analyse de risque, un planning d'audits internes (figure 24) a été défini afin de pouvoir suivre la conformité avec la réglementation pharmaceutique et les procédures applicables sur ce site.

CODIFICATION	PROCESSUS AUDITES	SECTEUR CONCERNE	Procédures	Délai
SGL-18-001	PRELEVEMENTS	CQ	LC-DO-093 LC-DO-095	Q3
SGL-18-002	GESTION DES REACTIFS, STANDARDS et SOLUTIONS TITRES	CQ	LC-DO-031 LC-DO-014	Q2
SGL-18-003	GESTION DES ANOMALIES INTERNES	AQO	AQ-PG-010	Q3
SGL-18-004	NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS / VALIDATION DE NETTOYAGE	QUALIF/VALID	AQ-PG-029 AQ-PG-052 AQ-PG-056	Q1
SGL-18-005	QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS	QUALIF/VALID	AQ-PG-063 AQ-PG-006	Q2
SGL-18-006	DUREE DE VALIDITE MP, AC ET INTERMEDIAIRE DE FAB AVANT MISE EN ŒUVRE	QUALIF/VALID	AQ-PG-064 AQ-PG-006	Q4
SGL-18-007	HABILLAGE ET ACCES EN PRODUCTION	PROD	AQ-PG-028 AQ-PG-068	Q4
SGL-18-008	CONTRÔLES ET VIDE DE LIGNES DE CONDITIONNEMENT	PROD	AQ-PG-053 AQ-PG-057	Q2
SGL-18-009	CONTROLES EN COURS DE FABRICATION	PROD	AQ-PG-058	Q4
SGL-18-010	GESTION DES CHANGEMENTS D'ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	SUPPLY	GI-PG-002	Q3
SGL-18-011	GESTION DES DONNEES DE BASE	SUPPLY	NA	Q4
Rédigé par:		Vérfié par:		
Date:		Date:		
DOCUMENT LIE		AQ-PG-004		

Figure 24 : Planning d'audits internes 2018

La réalisation de ce planning permet de maîtriser les risques associés aux non-conformités potentielles identifiées et d'améliorer les systèmes d'assurance qualité. Des quadrimestres (Q1, Q2, Q3 et Q4) ont été définis et non des dates précises afin que les auditeurs aient un peu plus de souplesse en fonction de leur charge de travail. La date exacte de l'audit est définie avec le responsable du service concerné un mois avant l'audit interne. Il faut cependant respecter le planning d'audits 2018.

2.1.5. Mise à jour de la procédure

Suite à l'élaboration du planning d'audits, la procédure des audits internes doit être mise à jour. La procédure n'indiquait pas clairement la fréquence de réalisation d'audits.

Concernant la fréquence de réalisation des audits, les processus généraux en lien avec les procédures du site FAMAR Lyon seront audités selon un planning d'audits établi à chaque début d'année. Ce planning est défini selon l'analyse de risque. L'assurance qualité système est désormais responsable de la mise à jour de l'analyse de risque des processus qualité.

Au niveau de la planification, pour les processus généraux dont le risque ressort généralement acceptable, un audit interne de moins de 3 ans doit être disponible. Les processus dont le risque est acceptable ne seront pas audités pour l'année en cours. Enfin, toute déviation au planning annuel d'audits doit être justifiée et évaluée en termes de risque.

Grâce à l'outil qualité AMDEC, des processus et les risques qui en découlent ont pu être identifiés afin de déterminer un planning d'audits. De nombreux audits doivent être réalisés au cours de l'année 2018, cependant comme remarqué dans l'état des lieux, le pool d'auditeurs n'est pas suffisant. Il est alors nécessaire de former davantage de personnes pour utiliser l'audit interne comme outil d'amélioration continue. Les auditeurs, doivent être volontaires et doivent suivre un parcours d'habilitation qui comprend une formation théorique à l'audit ainsi que la réalisation d'audits en doublon avec un auditeur confirmé. Dans ce cadre, un module de formation à l'audit qualité a été créé.

2.2. Création du module de formation

La création du module de formation a pour but de former davantage d'auditeurs. Cependant, il ne s'agit pas de former de nombreux auditeurs si les audits réalisés par la suite ne sont pas de qualité. Ainsi, avant toute formation, il est nécessaire de clarifier la notion d'un audit de qualité. Selon l'approche de De Angelo, la qualité du processus d'audit dépend de deux notions : la compétence et l'indépendance de l'auditeur.(40)

Ces 2 notions sont donc essentielles pour détecter et communiquer les anomalies lors d'un audit. Les compétences que doivent posséder les nouveaux auditeurs sont primordiales.

2.2.4. Pré requis

2.2.4.1. *Bilan des compétences selon le processus de la norme ISO 9001 (Cf 2.3.1 et 2.3.2)*

Les prérequis pour le personnel destiné à être formé en tant qu'auditeur est d'avoir des compétences en management de la qualité, sur la pratique des systèmes de gestion de la qualité et sur les procédures FAMAR.

Cependant, le personnel manque de connaissances pour la méthode d'audit et ne maîtrise pas les comportements à adopter durant l'audit. La mise en place d'un module de formation est donc nécessaire pour acquérir et développer les compétences nécessaires à l'audit.

De plus, le personnel habilité pour la réalisation des audits pourra jouer le rôle des tuteurs dans la formation.

2.2.4.2. *Habilitation à l'audit interne*

Un second prérequis était nécessaire pour la création du module de formation, celui d'être moi-même habilitée à la pratique d'audits afin de transmettre cette formation à l'audit qualité. La figure 25 représente le parcours d'habilitation pré requis pour former de nouveaux auditeurs.

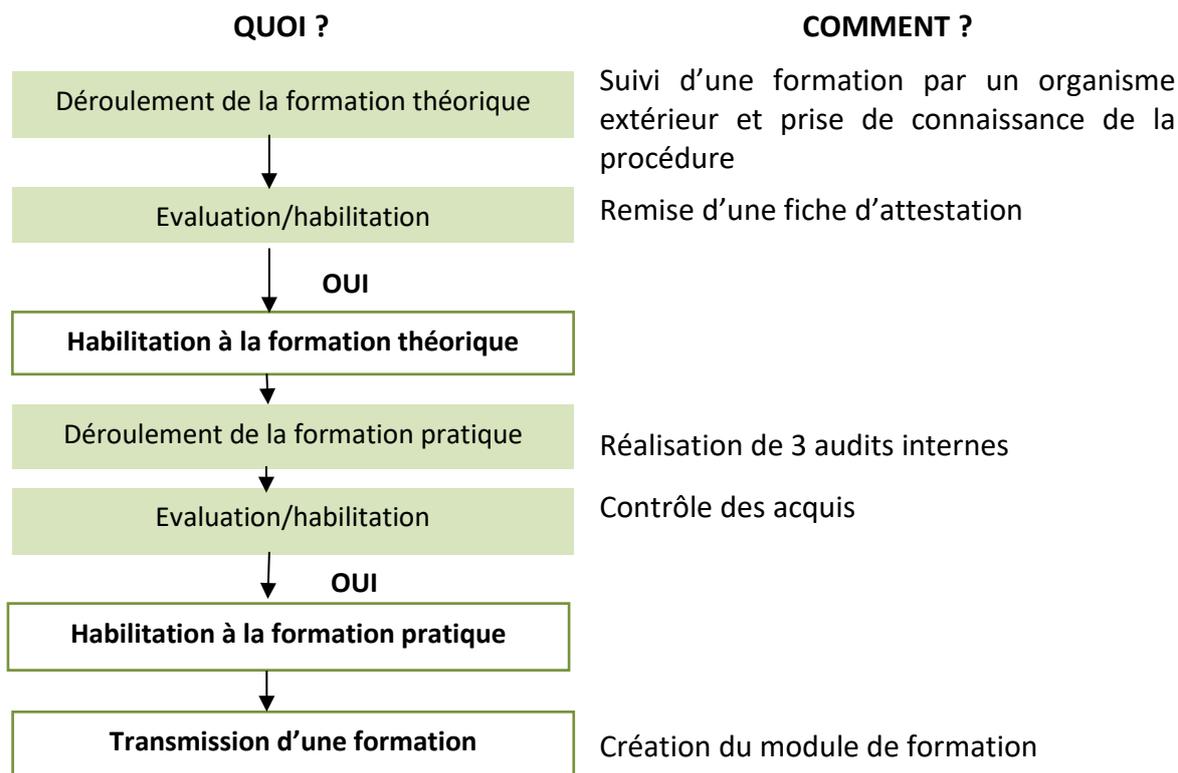


Figure 25 : Parcours d'habilitation

L'habilitation à l'audit, dans l'entreprise à FAMAR LYON est composée d'une partie théorique et d'une partie pratique.

La partie théorique est la première étape à réaliser pour développer des compétences.

A FAMAR la partie théorique pour la formation à l'audit qualité comprend 2 étapes :

- Prendre connaissance des procédures de FAMAR relatives à la réalisation d'un audit
- Suivre un module de formation à l'audit.

Après avoir validé la partie théorique, une partie pratique doit être validée. Cette dernière se déroule en plusieurs étapes.

Tout d'abord, le personnel doit suivre deux audits avec un tuteur. Puis un troisième audit est réalisé en autonomie. Au terme de ces 3 audits, la personne pourra être habilitée pour réaliser des audits qualité.

Concernant l'habilitation théorique, j'ai suivi une formation à l'audit dispensée par un organisme extérieur : l'IFIS en décembre 2017. Ce module avait pour but de définir les termes

d'audit, de présenter les différentes étapes d'audit à réaliser et enfin les comportements à adopter lors de la réalisation d'un audit.

A la suite de cette formation, un certificat de participation m'a été délivré.

J'ai ensuite pris connaissance des procédures relatives aux audits. Ainsi s'est achevée ma formation théorique.

J'ai pu alors passer à la deuxième étape du processus d'habilitation qui est la formation pratique. Pour cela, j'ai réalisé 3 audits internes, dont deux en accompagnement et un en autonomie. Concernant le dernier audit en autonomie, la préparation et la réalisation ont été approuvées par une de mes tutrices. Une fois habilitée, j'ai pu réaliser le module de formation à l'audit qualité.

2.2.5. Acquisition des compétences par la mise en place du module de formation

2.2.5.1. *Choix de l'outil*

Il existe plusieurs outils utilisés en support pour la formation tels que l'enseignement par des vidéos, des e-learning, des jeux de formation ou encore des exposés.

Afin de transmettre les connaissances, l'exposé avec le logiciel power point est choisi pour créer le module de formation à l'audit.

2.2.5.2. *Choix de la méthode pédagogique*

La méthode est un moyen pédagogique adopté par le formateur pour favoriser l'apprentissage et atteindre son objectif pédagogique. Le choix de la méthode doit permettre l'acquisition de compétences, l'acquisition du savoir, notamment les connaissances, et le « savoir être », notamment le comportement.

Dans le cadre de la création du module de formation, la méthode déductive est mise en place c'est-à-dire que l'enseignement est d'abord théorique puis il y a une étape de mise en pratique.

La mise en pratique dans notre cas est la réalisation d'audits avec un tuteur.

Dans le cadre de la formation théorique, la méthode affirmative sera utilisée. En effet, lors de la formation les connaissances sont transmises sous forme d'exposé.

Dans le cas de la formation pratique la méthode démonstrative sera utilisée. Cela consiste à faire puis à faire faire.

2.2.5.3. *Contenu du module de formation*

Le module de formation étant consacré à l'audit qualité, la formation est générale : formation à l'audit interne et externe. Dans le module de formation, une partie « introduction » consiste à définir l'audit, les différents types d'audits existants (audit interne, audit externe). Les référentiels qui ont été présentés dans la partie 2 (§1.3) font partie de l'enseignement du module de formation. Une autre partie était consacrée aux différents acteurs de l'audit et leur rôle, comme décrit dans la partie 2 (§2.2).

La réalisation d'un audit comprend plusieurs étapes (cf processus d'audits internes §2.1) et le module de formation reprend donc les différentes étapes clés : la préparation de l'audit, la réalisation de l'audit, les conclusions de l'audit et le suivi de l'audit.

Pour terminer avec l'acquisition des compétences, le module de formation inclut une partie décrivant les comportements à adopter durant l'audit afin que le personnel puisse acquérir les compétences de savoir être. Ces techniques décrivant le comportement à adopter sont issues de la littérature (Partie 2 § 3.3.) mais aussi complétées par mon retour d'expérience lorsque j'ai réalisé mes 3 audits internes. (29)

Comme l'indique le processus des compétences pour l'audit interne (partie 2 §2.3.2.) et afin de répondre à l'une des exigences réglementaires, « la transmission des compétences doit être évaluée par une évaluation pédagogique ». Un questionnaire d'évaluation est alors créé afin d'évaluer les compétences à l'issue de la formation.

2.2.6. Évaluation des compétences

2.2.6.1. *Création du questionnaire d'évaluation*

Ce test d'évaluation, permet d'habiliter les personnes à la formation théorique. En effet, il est nécessaire de vérifier les connaissances des personnes ayant suivi le module audit qualité sur le site FAMAR Lyon.

Il a été choisi de créer 10 questions reprenant les grands points de l'audit : les définitions des audits, le déroulement de l'audit (avec réunion d'ouverture, la réalisation de l'audit) et les conclusions de l'audit (avec la réunion de clôture et le rapport d'audit), et le comportement des auditeurs à adopter. Le questionnaire d'évaluation est représenté dans l'annexe 3. Dans chaque question, 5 propositions sont faites, et il convient de cocher la ou les bonnes réponses.

Après avoir réalisé le questionnaire, il faut attribuer le barème. Pour plus de simplicité, le questionnaire comporte 10 questions qui ont un coefficient de 1. Chaque bonne réponse vaut 0.2 point. Le candidat devra obtenir un minimum de 8 points pour valider le test.

Dans le cas où les 8 points ne sont pas obtenus lors de l'évaluation, il a été décidé que le formateur autorise à refaire le test après avoir repris connaissance du support de formation.

Un temps de réalisation de 15 minutes est donné aux audités afin que les participants aient un temps suffisant pour répondre. Un temps de correction a été également prévu afin que le personnel puisse prendre directement connaissance de ses erreurs.

Le questionnaire est ensuite archivé. En effet, ce dernier servira de preuve de participation au module de formation car les enregistrements de formation doivent être conservés.

2.2.6.2. *Création de la fiche d'habilitation*

Comme le stipule la norme ISO 9001, les informations documentées sur les compétences du personnel doivent être conservées. Ainsi une fiche d'habilitation à pratiquer l'audit a été créée afin de tracer le parcours d'habilitation du personnel à la réalisation de l'audit qualité. Cette fiche d'habilitation est représentée dans l'annexe 4. Elle reprend le parcours de formation théorique avec la prise de connaissance des procédures et les méthodes de l'audit qualité et le parcours de formation pratique avec la réalisation des audits. Enfin, un encadré est destiné à l'accord pour habilitation approuvé par le responsable qualité. Cette fiche d'habilitation est ensuite enregistrée par le service Ressources Humaines.

2.2.6.3. Création de la liste des auditeurs

Afin d'évaluer les auditeurs d'un point de vue qualitatif, une liste des auditeurs formés a été créée. Cette liste précise pour chaque auditeur le type de qualification (auditeur interne ou auditeur externe). En plus de répertorier les auditeurs, la figure 26 décrit également l'état d'avancement à l'habilitation d'auditeur : participation à la formation théorique et à la formation pratique.

Liste des auditeurs du site de Saint Genis Laval

Issue date:
05 mar 2018

Nom/ Prénom	Type de	Formation théorique		Formation pratique			Accord pour habilitation
XXX	auditeur interne	x	formation interne	x			HABILITATION EN COURS
XXX	auditeur interne	x	formation interne	x	x	x	HABILITE

Rédigé par: Date: _____ Signature: _____	Vérifié par: Date: _____ Signature: _____
---	--

DOCUMENT LIE AQ-FP-001a

Figure 26 : Liste des auditeurs du site de Saint Genis Laval

Cette fiche permet de visualiser l'ensemble des auditeurs et peut être demandée au cours d'inspections ou d'audits clients en tant que preuve. Elle est revue dès que les auditeurs suivent une étape de formation.

Ainsi, la réalisation des actions planifiées s'achève. Tout d'abord, une analyse de risque a été effectuée afin de prioriser les processus à auditer. A partir des résultats de l'analyse de risque, un planning d'audit pour l'année 2018 a été défini. De plus, un module de formation à l'audit qualité a été créé afin d'augmenter le pool d'auditeur. Dans ce module de formation, il est important d'insister sur les bonnes pratiques comportementales afin de contribuer à la réussite de l'audit.

Dans la partie suivante, il s'agit d'analyser les résultats suite à la mise en place de ces actions.

3. Suivi du bon déroulement du projet

Dans cette phase, les résultats de la mise en place du projet sont mesurés. Les moyens de contrôle sont divers. Des indicateurs peuvent être utilisés ou bien encore des graphiques de contrôle.

Ici, des indicateurs sont utilisés afin de mesurer l'efficacité du dispositif d'audit interne. Les indicateurs sont propres à chaque organisation. Ainsi les indicateurs mesurés ici sont spécifiques à ce projet.

3.1. Approche processus par la gestion de risque

La nouvelle réglementation stipule que l'approche processus par les gestions des risques doit être prise en compte pour effectuer des audits. Une analyse de risque est désormais réalisée prenant en compte l'ensemble des processus. Cette analyse de risque a permis de définir le planning d'audits internes 2018.

D'après le graphique (Figure 27) une augmentation du nombre de processus planifiés montre que l'audit interne est davantage déployé sur le site.

A noter : en 2017, ce n'étaient pas des processus mais des grands thèmes qualités prévus au planning d'audits.

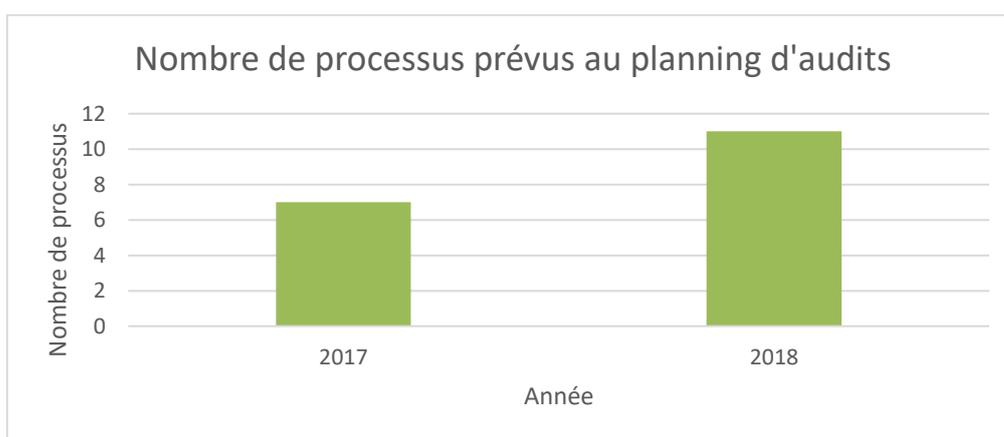


Figure 27: Nombre de processus prévu au planning d'audits

3.2. Suivi de la réalisation d'audits

Cet indicateur permet de mesurer le nombre d'audits réalisés dans l'année (Figure 28). Ce graphique permet également de visualiser la répartition des audits sur l'année. Nous observons que le nombre des audits a augmenté au cours de l'année 2018, alors que nous sommes qu'au cours du quadrimestre 3.

De plus, nous remarquons que les audits sont mieux repartis tout au long de l'année à intervalles réguliers.

Enfin, d'après ce graphique nous observons qu'à ce jour aucun audit interne n'a été repoussé.

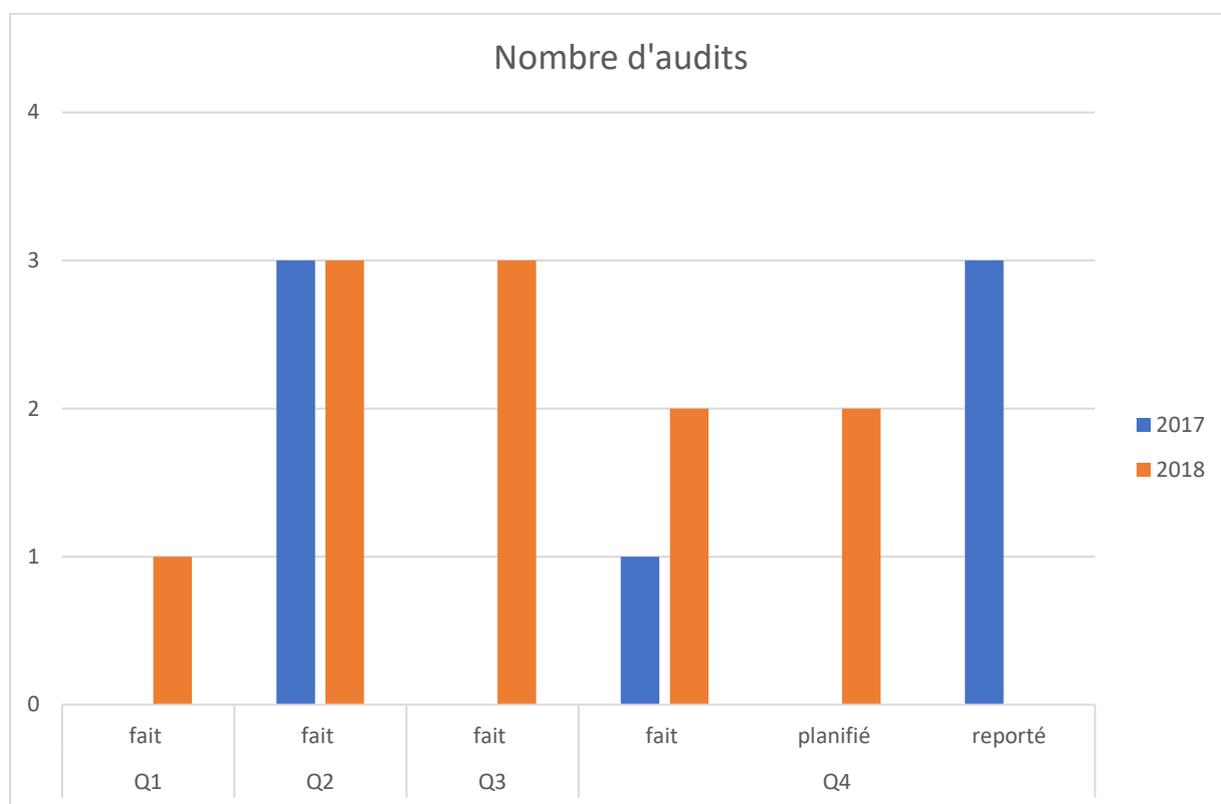


Figure 28 : Nombre d'audits réalisés et planifiés au cours de l'année

3.3. Nombre d'auditeurs formés sur le site

Le graphique (Figure 29) représente le nombre de personnes formées à l'audit.

Le nombre de nouveaux auditeurs formés au cours de cette année a augmenté. Et 4 nouveaux auditeurs sont en cours d'habilitation.

La création du module de formation révèle tout son intérêt ici car c'est grâce à sa mise en place que le nombre de nouveaux auditeurs a pu augmenter.

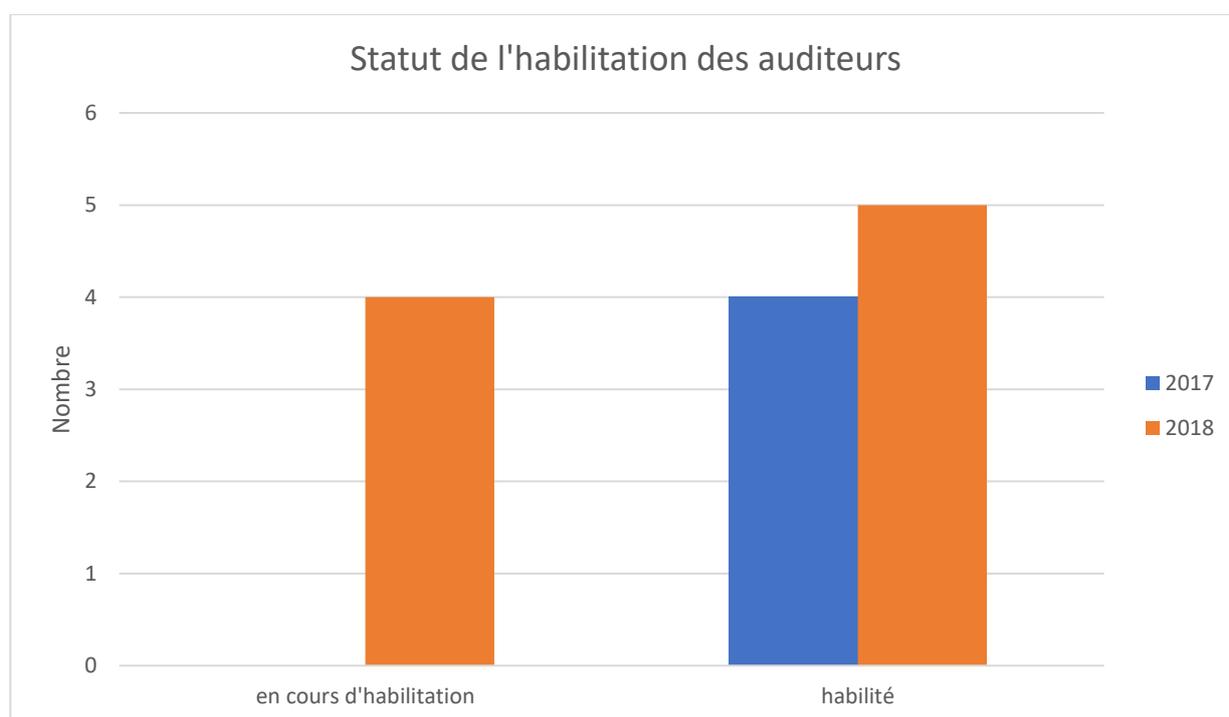


Figure 29: Statut d'habilitation des auditeurs au cours de l'année

3.4. Evaluation du coût de la formation

Dispenser la formation en interne permet de faire faire des économies à l'entreprise. En effet la formation par un organisme externe (IFIS) a coûté environ 3000 euros pour une session de 12 personnes.

4. Amélioration du projet dans le temps

Après avoir évalué l'efficacité du déploiement du projet, il est nécessaire de faire vivre le projet dans le temps et d'identifier de nouveaux points d'intervention afin que le processus d'audit soit encore plus performant, dans une perspective d'amélioration continue.

4.1. Analyse de risque pour établir les processus d'audit

4.1.1. Forces de la réalisation de l'analyse de risque

Le planning d'audits internes est désormais établi selon une analyse de risque qui permet de prioriser les audits sur la base d'une analyse factuelle.

4.1.2. Limites de l'analyse de risque

S'il n'y a pas d'évènements modifiant l'analyse de risque, elle restera alors figée. La sévérité étant définie selon les processus, seules l'occurrence et la détectabilité auront un impact sur l'analyse de risque. Une revue périodique de cette analyse est donc indispensable en tenant compte des évènements qui ont eu lieu dans l'année, des résultats des audits précédents et de la mise en place de moyens de détection.

4.1.3. Perspectives

L'analyse de risque doit être revue à minima tous les ans. Pour les risques acceptables, où aucune action n'a été mise en place, il faudra définir par la suite une fréquence minimum de réalisation d'audit sans quoi ces processus ne seront jamais évalués.

4.2. Mise en place du module de formation

4.2.1. Forces de la création du module de formation

La création du module de formation présente plusieurs intérêts.

Tout d'abord comme le montrent les indicateurs, le nombre d'auditeurs a augmenté à FAMAR Lyon grâce à la mise en place du module de formation. De plus, la création du module permet de réduire le coût et donc par conséquent d'inclure davantage de nouveaux auditeurs dans le pool de formation. En effet, former de nouveaux auditeurs par des organismes extérieurs est un coût pour l'entreprise.

La formation en interne permet également de déclencher les formations selon les besoins, notamment à l'arrivée d'alternants, de stagiaires ou de nouveaux arrivants, contrairement aux formations externes organisées à partir d'un nombre suffisant de participants. Ainsi, avec le module de formation, la formation aux audits internes pourra être plus fréquente.

Enfin, la formation de nouveaux auditeurs étant basée sur le volontariat, les personnes s'investissent davantage pour réaliser un audit.

4.2.2. Limites au niveau du module de formation

Le nombre d'auditeurs a augmenté, mais parmi les nouveaux, beaucoup sont des stagiaires ou alternants amenés à quitter l'entreprise à moins d'une embauche par la suite. Ainsi, le pool auditeur augmente sur un an, mais il faut reformer les nouveaux arrivants. Enfin, au niveau des faiblesses de cette formation, les auditeurs sont tous issus du service qualité, se privant ainsi d'un regard extérieur sur les processus Qualité. En effet, l'expertise d'autres services peut venir compléter le point de vue du service qualité et apporter des éléments techniques que la qualité ne maîtrise pas toujours.

4.2.3. Perspectives

Les nouveaux stagiaires formés à l'audit ont davantage de temps pour réaliser des audits, cependant, il est aussi nécessaire de former des personnes titulaires afin qu'un nombre minimum de permanents soit inclus dans le pool auditeur. Ou bien, il faut s'engager à former chaque année les nouveaux alternants afin que le taux reste constant.

Enfin, les auditeurs formés tous issus du service qualité montrent une faiblesse pour le processus d'audits internes. Il serait donc important d'ouvrir la formation à d'autres services notamment production ou autre afin d'auditer le système qualité avec un regard extérieur.

Conclusion

Dans un contexte économique relativement difficile pour les sous-traitants, il est nécessaire de conserver et d'améliorer en continu un niveau de qualité élevé pour le client. La pratique de l'audit interne est essentielle dans les industries pharmaceutiques pour développer une démarche d'amélioration continue. Ainsi, sur le site de FAMAR Lyon, un projet d'amélioration du processus d'audits internes a été déployé.

Tout d'abord, des processus qualité généraux ont été définis. Puis, un planning d'audits internes a été établi selon une analyse de risque permettant de prioriser les audits sur la base d'une analyse factuelle. De plus, la mise en place du module de formation à l'audit qualité a permis d'augmenter le pool d'auditeurs internes.

Ces outils développés ont permis de réaliser des audits internes en plus grandes quantités durant l'année 2018. Cela, permet de sensibiliser davantage à la qualité dans les pratiques quotidiennes du personnel, et de faire prendre conscience de l'importance de la démarche de l'amélioration continue de la qualité.

Le projet ayant donné des résultats positifs au niveau de la réalisation des audits internes, de nouvelles perspectives peuvent être envisagées. L'analyse de risque devra être revue périodiquement afin de la faire évoluer en fonction de tous les événements passés. De plus, il est prévu d'ouvrir le module de formation à l'audit aux autres services pour amener un regard différent sur le système qualité.

Bibliographie

1. Code de la santé publique Legifrance.
Article L5124-1 [Internet].
Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/telecharger_pdf.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665
2. Code de la santé publique Legifrance.
Article L5124-3 [Internet].
Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/telecharger_pdf.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665
3. Code de la santé publique Legifrance.
Article L5121-8 [Internet].
Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/telecharger_pdf.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM.
Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain [Internet]. 2014.
Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf
5. Larousse Éditions.
Définitions : qualité - Dictionnaire de français Larousse [Internet].
Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%C3%A9/65477>
6. Ray Daniel.
Mesurer et développer la satisfaction clients.
Editions d'Organisation; 2001. 400 p.
7. Qualiteonline.
Historique de la qualité [Internet].
Disponible sur: <http://www.qualiteonline.com/dossier-1-historique-de-la-qualite.html>
8. Caby François, Louise Virginie, Rolland Sylvie.
La Qualité au XXIe Siècle - Vers le management de la confiance.
ECONOMICA; 2002. 127 p.
9. AFNOR.
Le management de la qualité en santé - Recueil de normes.
AFNOR; 2000. 505 p.

10. Journal officiel de l'Union européenne.
DIRECTIVE 2003/94/CE DE LA COMMISSION du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain [Internet].
Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&from=LV>
11. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM.
Guide des bonnes pratiques de fabrication [Internet]. 2016.
Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2#paragraph_2269](https://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2#paragraph_2269)
12. Organisation internationale de normalisation - ISO.
ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet].
Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
13. Organisation internationale de normalisation - ISO.
À propos de l'ISO [Internet]. ISO.
Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/home/about-us.html>
14. Organisation internationale de normalisation - ISO.
ISO 9000:2005 (fr), Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire" [Internet]. ISO.
Disponible sur:
<http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/04/21/42180.html>
15. Organisation internationale de normalisation - ISO.
ISO 9004:2018(fr), Management de la qualité — Qualité d'un organisme — Lignes directrices pour obtenir des performances durables [Internet].
Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9004:ed-4:v1:fr>
16. Organisation internationale de normalisation - ISO.
ISO 9001:2008, Systèmes de management de la qualité -- Exigences [Internet]. ISO.
Disponible sur:
<http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/04/64/46486.html>
17. Organisation internationale de normalisation - ISO.
ISO 9001:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Exigences [Internet].
Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr>

18. Organisation international de normalisation - ISO.
ISO 9001: 2015, Systèmes de management de la qualité — Exigences [Internet]. 2015.
Disponible sur: <http://groupe.afnor.org/produits-editions/bivi/FDIS%20ISO%209001F.pdf>
19. Benchehida Sofia.
Le management de la qualité en santé pour faire le pont entre l'ISO 9001 et les exigences de l'HAS.
AFNOR; 2018. 96 p.
20. Brandenburg Hans, Wojtyna Jean-Pierre.
L'approche processus - Mode d'emploi - 2è édition.
Editions d'Organisation; 2006. 191 p.
21. International Council for Harmonisation - ICH.
About ICH - Mission [Internet].
Disponible sur: <https://www.ich.org/home.html>
22. Coz Edmond LE.
Système de management de la qualité (SMQ) : processus d'amélioration.
Techniques de l'ingénieur; 2003; 1-17
23. International Conference of harmonisation - ICH.
Système qualité pharmaceutique (ICH Q10) [Internet].
ANSM; 2013.
Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5809735bf8ddbcac060d6504b983696.pdf
24. Gillet-Goinard Florence.
Le grand livre du responsable qualité.
EYROLLES; 2011. 495 p.
25. Bertin Elisabeth.
Audit interne : Enjeux et pratiques à l'international.
Editions d'Organisation; 2007. 319 p.
26. Larousse Éditions.
Définitions : audit - Dictionnaire de français Larousse [Internet].
Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/audit/6414>
27. Organisation international de normalisation - ISO.
ISO 19011:2018, Guidelines for auditing management systems [Internet]. 2018.

Disponible sur: <http://parsetraining.com/wp-content/uploads/2018/07/ISO-19011-2018.pdf>

28. Renard Jacques.
Théorie et pratique de l'audit interne : Primé par l'IFACI Ed. 10.
Eyrolles; 2017. 474 p.
29. Organisation international de normalisation - ISO.
ISO 19011:2018(fr), Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management [Internet]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:19011:ed-3:v1:fr>
30. Larousse Éditions.
Définitions : risque - Dictionnaire de français Larousse [Internet].
Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557>
31. Jean Le Ray.
De la gestion des risques au management des risques : Pourquoi ? Comment ?
AFNOR; 2015. 540 p.
32. Organisation international de normalisation - ISO.
ISO 31000:2018(fr), Management du risque — Lignes directrices [Internet].
Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:fr>
33. Darsa Jean-David.
La gestion des risques en entreprise : Identifier, comprendre, maîtriser Ed. 4.
Gereso; 2016 . 335 p.
34. International Conference of harmonisation - ICH.
Quality risk management Q9. In: Tietje C, éditeur. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet].
Brill; 2009. p. 1041-54.
Disponible sur:
<http://booksandjournals.brillonline.com/content/books/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
35. Gillet-Goinard Florence.
La boîte à outils du responsable qualité - 3e éd.
Dunot; 2016. 191 p.
36. Landy Gérard.
AMDEC : Guide pratique.
AFNOR; 2011. 247 p.

37. Krebs Geneviève, Mougin Ivon.
Les nouvelles pratiques de l'audit qualité interne.
AFNOR; 2003. 266 p.
38. Institut français de l'audit et du contrôle internes - IFACI.
Les outils de l'audit interne.
EYROLLES; 2013. 109 p.
39. Cicero Jérémy.
Diagramme de Gantt : outil de planification.
Techniques de l'ingénieur ; 2011. 1-7.
40. Portal Marine.
Les déterminants de la qualité de l'audit, le cas de l'audit des comptes publics. Comptab -
Contrô - Audit [Internet].
2011;Tome 17(1):37-65.
Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-comptabilite-contrôle-audit-2011-1-page-37.htm>

Annexes

Annexe 1 : Liste des processus définis

N°	PROCESSUS	SECTEUR CONCERNE
1	GESTION DES DOCUMENTS / DOSSIERS DE LOT	AQS
2	GESTION DES AUDITS INTERNES	AQS
3	GESTION DES CHANGEMENTS	AQS
4	MANAGEMENT QUALITE DES FOURNISSEURS ET SOUS TRAITANTS	AQF
5	REVUE QUALITE PRODUIT (PQR -APR)	AQS
6	SUIVI DES CAPA	AQS
7	ASTREINTE PHARMACEUTIQUE TECHNIQUE ET SECURITE	QUALITE GENERALE HSE
8	PRELEVEMENTS	CQ
9	GESTION ECHANTILLOTHEQUE	CQ
10	GESTION DES REACTIFS et STANDARDS	CQ
11	CONTROLE ENVIRONNEMENTAUX	CQ
12	GESTION DES STABILITES/MP/PF	CQ
13	GESTION DES OOS	CQ
13	LIBERATION DES MP, AC, PRODUITS EN COURS ET PRODUITS FINIS	CQ/AQO
14	TRAITEMENT DES RECLAMATIONS	AQO
15	GESTION DES ANOMALIES INTERNES	AQO
16	RAPPEL DE LOT	AQO
17	NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS / VALIDATION DE NETTOYAGE	QUALIF/VALID
18	QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS	QUALIF/VALID
19	METROLOGIE	MT
20	DUREE DE VALIDITE MP, AC ET INTERMEDIAIRE DE FAB AVANT MISE EN ŒUVRE	QUALIF/VALID
21	VALIDATION DES SYSTEMES D'INFORMATION (QC,QI,QO,QP,REVALIDATION ET REVUE)	QUALIF/VALID

N°	PROCESSUS	SECTEUR CONCERNE
22	VALIDATION DES PROCEDES DE FABRICATION / TRANSFERTS	IND
23	GESTION DE LA PRODUCTION D'EAU PURIFIEE	MT
24	TRAITEMENT D'AIR	ING
25	HABILLAGE ET ACCES EN PRODUCTION	PROD
26	PREVENTION DES CONTAMINATIONS CROISEES	PROD
27	CONTRÔLES ET VIDE DE LIGNES DE CONDITIONNEMENT	PROD
28	CONTROLES EN COURS DE FABRICATION	PROD
29	PESEE	PROD
30	GESTION DE LA MAINTENANCE DU SITE	MT
31	GESTION DES FORMATIONS / HABILITATIONS	RH
32	DESINFECTION – DERATISATION	HSE
33	NETTOYAGE DES LOCAUX	HSE
34	GESTION DES ACCES AUX SYSTEMES D'INFORMATION / PLAN DE SAUVEGARDE DES ACTIVITES / SAUVEGARDE DES SYSTÈMES INFORMATISES	IT
35	GESTION DES CHANGEMENTS D'ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	SUPPLY
36	GESTION DES DONNEES DE BASE	SUPPLY
37	STOCKAGE	SUPPLY

Annexe 2 : Analyse de risque des processus définis

PROCESSUS	Causes	Effets	Evaluation				Action(s) recommandée(s)	Mesure(s) prises(s)	Responsable	Délai	Résultats			
			S	O	D	C					S	O	D	C
GESTION DES DOCUMENTS / DOSSIERS DE LOT	Absence ou mauvaise gestion documentaire	Documentation non conforme au format standard établi, versions obsolètes encore disponibles	4	4	4	64	NA	NA	NA	NA	4	4	4	64
GESTION DES AUDITS INTERNES	Le processus d'audit interne n'est pas défini, périmètres d'audit trop large ou trop réduit, absence de réalisation d'audits internes	Systèmes ou pratiques : - non conformes aux référentiels, - non soumis à une démarche d'amélioration continue, - non applicables au vue des moyens mis à disposition - dépourvus de moyen de contrôle efficace	4	2	4	32	NA	NA	NA	NA	4	2	4	32
GESTION DES CHANGEMENTS	Absence ou mauvaise traçabilité de toutes modifications. Impact du changement non analysé	Changements non traités conformément aux exigences normatives et réglementaires	6	4	4	96	Audit < 3 ans	Planning 2019			6	4	4	96

PROCESSUS	Causes	Effets	Evaluation				Action(s) recommandée(s)	Mesure(s) prises(s)	Responsable	Délai	Résultats			
			S	O	D	C					S	O	D	C
MANAGEMENT QUALITE DES FOURNISSEURS ET SOUS TRAITANTS	Absence de contrôle appropriés et d'audit des sous-traitants et fournisseurs	Non-conformité d'un article ou d'une prestation, impact sur le produit	6	6	4	144	Audit < 3 ans	NA Audit réalisé le 25/11/2016	NA	NA	6	6	4	144
REVUE QUALITE PRODUIT (PQR -APR)	Non détection d'une dérive d'un procédé de fabrication ou de contrôle.	Ecarts non mis en évidence donc non soumis à une démarche d'amélioration continue.	4	2	4	32	NA	NA	NA	NA	4	2	4	32
SUIVI DES CAPA	Contestation, refus de la réalisation des actions proposées, absence de suivi de la réalisation des actions	Récurrence des écarts liés à l'absence d'amélioration continue Overdue induisant un risque de récurrence	4	6	4	96	Audit < 3 ans	Planning 2019	NA	NA	4	6	4	96
ASTREINTE PHARMACEUTIQUE TECHNIQUE ET SECURITE	Organisation inadéquate	Supervision pharmaceutique, technique et sécurité en dehors de plages horaires de journée pas garanties la réception des appels extérieurs non garanties	4	2	4	32	NA	NA audit non reporté sur 2018 compte tenu du risque acceptable	NA	NA	4	2	4	32
PRELEVEMENTS	Prélèvements non représentatifs ou absents	La qualité du produit fini ne peut être garantie	8	4	4	128	Audit < 3 ans	Planning 2018	MSN	Q3	8	4	4	128

PROCESSUS	Causes	Effets	Evaluation				Action(s) recommandée(s)	Mesure(s) prises(s)	Responsable	Délai	Résultats			
			S	O	D	C					S	O	D	C
GESTION ECHANTILLOTHEQUE	Mauvaise gestion des échantillons, quantité insuffisante	Gestion des échantillons non conforme aux exigences, la qualité du produit ne peut être garantie	2	4	4	32	NA	NA	NA	NA	2	4	4	32
GESTION DES REACTIFS et STANDARDS	Absence ou mauvaise gestion des réactifs et standards	Gestion des réactifs et standards non conforme aux exigences Le contrôle qualité sur les MP et le produit fini n'est pas fiable. Risque de libérer des MP et produits finis non conformes	8	4	4	128	Audit < 3 ans	Planning 2018	CPS	Q2	8	4	4	128
CONTROLE ENVIRONNEMENTAUX	Contrôles non réalisés selon la méthodologie définie ou non représentatifs des zones concernées	Risque de produire dans un environnement non conforme et contaminé	6	4	4	96	NA	NA Audit réalisé le 29/06/2016	NA	NA	6	4	4	96
GESTION DES STABILITES/MP/PF	Contrôles de stabilité non conformes aux exigences normatives et réglementaires,	Non détection des résultats OOS	8	4	4	128	Audit < 3 ans	NA Audit réalisé le 29/06/2016	NA	NA	8	4	4	128

PROCESSUS	Causes	Effets	Evaluation				Action(s) recommandée(s)	Mesure(s) prises(s)	Responsable	Délai	Résultats			
			S	O	D	C					S	O	D	C
GESTION DES OOS	Gestion des OOS non conforme aux exigences	Risque de libérer un produit non conforme, risque de récurrence de résultats hors spécification	8	4	4	128	Audit < 3 ans	Planning 2019			8	4	4	128
LIBERATION DES MP, AC, PRODUITS EN COURS ET PRODUITS FINIS	Personnel non habilité, pas code de sécurité pour libérer	Libération des MP, AC, produits en cours et produits finis non conformes aux exigences normatives et réglementaires	8	2	4	64	NA	NA	NA	NA	8	2	4	64
TRAITEMENT DES RECLAMATIONS	Réclamations non traitées conformément aux exigences et réglementaires	Récurrence d'anomalies de production	6	2	4	48	NA	NA	NA	NA	6	2	4	48
GESTION DES ANOMALIES INTERNES	Anomalies non traitées conformément aux exigences normatives et réglementaires	Récurrences d'anomalies de production, risque de produire un produit non conforme	6	4	4	96	Audit < 3 ans	Planning 2018	MVT	Q3	6	2	4	48

PROCESSUS	Causes	Effets	Evaluation				Action(s) recommandée(s)	Mesure(s) prises(s)	Responsable	Délai	Résultats			
			S	O	D	C					S	O	D	C
RAPPEL DE LOT	Organisation inadéquate pour garantir un rappel rapide et efficace de médicaments supposé défectueux	Risque de laisser sur le marché des lots qui ne devraient être plus commercialisés	8	2	4	64	NA	NA	NA	NA	8	2	4	64
NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS / VALIDATION DE NETTOYAGE	Validation des procédés de nettoyages non finalisés ou non conforme à la méthodologie établie et aux exigences normatives	Risque de contamination croisées lors de la production d'un nouveau produit	6	6	4	144	Audit < 3 ans	Planning 2018	MSN/MVT	Q1	6	4	4	96
QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS	Qualification des équipements non finalisés ou non conforme à la méthodologie établie et aux exigences normatives	Fiabilité des équipements non garantie, risque de donner des résultats inattendus et d'être non conforme aux spécifications. Impact sur le produit	6	6	4	144	Audit < 3 ans	Planning 2018	SPR/MVT	Q2	6	2	4	48

PROCESSUS	Causes	Effets	Evaluation				Action(s) recommandée(s)	Mesure(s) prises(s)	Responsable	Délai	Résultats			
			S	O	D	C					S	O	D	C
METROLOGIE	Mesures non conformes	Impact potentiel sur les produits (équipement non suivi ou retard métrologie)	6	4	4	96	Audit < 3 ans	NA audit réalisé le 20/11/2015	NA	NA	6	4	4	96
DUREE DE VALIDITE MP, AC ET INTERMEDIAIRE DE FAB AVANT MISE EN ŒUVRE	Durée de validité non définie Organisation inadéquate pour respecter les durées définies	Risque d'utiliser des MP, AC et intermédiaire de fabrication périmés	6	6	4	144	Audit < 3 ans	Planning 2018	LVF	Q4	6	4	4	96
VALIDATION DES SYSTEMES D'INFORMATION (QC,QI,QO,QP,REVALIDATION ET REVUE)	Validation des systèmes informatisés non conforme à la méthodologie établie et aux exigences normatives	Données non intègre, accès non appropriés à certaines tâches	4	4	4	64	NA	NA	NA	NA	4	4	4	64
VALIDATION DES PROCEDES DE FABRICATION / TRANSFERTS	Validation des procédés non conforme à la méthodologie établie et aux exigences normatives	Résultats pas reproductibles, augmentation du nombre de rejet des produits finaux	6	4	4	96	Audit < 3 ans	Planning 2019			6	2	4	48

PROCESSUS	Causes	Effets	Evaluation				Action(s) recommandée(s)	Mesure(s) prises(s)	Responsable	Délai	Résultats			
			S	O	D	C					S	O	D	C
GESTION DE LA PRODUCTION D'EAU PURIFIEE	Contamination, contrôle absent ou insuffisant	Eau purifiée non conformes	6	4	2	48	NA	NA	NA	NA	6	4	2	48
TRAITEMENT D'AIR	Validation/Qualification des locaux, HVAC et utilités non conformes à la méthodologie établie et aux exigences normatives	Risque de contamination d'air, de contamination croisé	4	4	4	64	NA	NA	NA	NA	4	4	4	64
HABILLAGE ET ACCES EN PRODUCTION	Non respect de la procédure d'habillage, absence d'affichage dans les vestiaires	Habillage et accès ne garantissant pas la protection des produits	4	6	4	96	Audit < 3 ans	Planning 2018	CPS/SMDE	Q4	4	6	4	96
PREVENTION DES CONTAMINATIONS CROISEES	Équipements non dédiés, absence ou mauvais nettoyage après la production,	Contaminations croisées	8	4	6	192	Audit < 3 ans	NA Audit réalisé le 22/04/2015	NA	NA	8	4	6	192

PROCESSUS	Causes	Effets	Evaluation				Action(s) recommandée(s)	Mesure(s) prises(s)	Responsable	Délai	Résultats			
			S	O	D	C					S	O	D	C
CONTRÔLES ET VIDE DE LIGNES DE CONDITIONNEMENT	Absence ou non-respect de la procédure du vide ligne, formation inadéquate à la réalisation du vide ligne	Contrôles et vides de ligne ne garantissant pas la qualité des PF	8	4	4	128	Audit < 3 ans	Planning 2018	MSN/SMDE	Q2	8	4	4	128
CONTROLES EN COURS DE FABRICATION	Quantité ou qualité des contrôles insuffisantes	Contrôles en cours fabrication ne garantissant pas la qualité des PSO	8	4	4	128	Audit < 3 ans	Planning 2018	ATT	Q4	8	4	4	128
PESEE	Organisation et ou procédure inadéquate	Mauvaise qualité des pesées	6	2	4	48	NA	NA	NA	NA	6	2	4	48
GESTION DE LA MAINTENANCE DU SITE	Organisation de la maintenance du site inadéquate	L'entretien des locaux, utilités et équipements ne peut être garenti	4	4	4	64	NA	NA 2017-001 portant en partie sur la gestion de la maintenance des locaux. Pas de report de la maintenance des équipements sur 2018 compte tenu du risque acceptable	NA	NA	4	4	4	64

PROCESSUS	Causes	Effets	Evaluation				Action(s) recommandée(s)	Mesure(s) prises(s)	Responsable	Délai	Résultats			
			S	O	D	C					S	O	D	C
GESTION DES FORMATIONS / HABILITATIONS	Organisation inadéquate	Formations/habilitations suffisantes pour les salariés dont l'activité peut impacter la qualité des produits	4	4	4	64	NA	NA	NA	NA	4	4	4	64
DESINFECTION - DERATISATION	Moyens de prévention des nuisibles insuffisants	Risque sur la qualité des produits	4	4	4	64	NA	NA	NA	NA	4	4	4	64
NETTOYAGE DES LOCAUX	Organisation inadéquate	Impact sur la qualité des produits	4	6	4	96	Audit < 3 ans	NA audit réalisé 07/04/2017	NA	NA	4	6	4	96
GESTION DES ACCES AUX SYSTEMES D'INFORMATION / PLAN DE SAUVEGARDE DES ACTIVITES / SAUVEGARDE DES SYSTEMES INFORMATISES	Gestion des systèmes informatisés insuffisante	pas de garantir l'intégrité des données	4	4	6	96	Audit < 3 ans	20/11/2015	NA	NA	4	4	6	96
GESTION DES CHANGEMENTS D'ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	Absence ou mauvaise gestion des procédures pour le changement d'articles de conditionnement	Gestion des changements d'articles de conditionnement insuffisante pour garantir le respect des exigences réglementaires et normatives	6	4	4	96	Audit < 3 ans	Planning 2018	SMDE	Q3	6	4	4	96

PROCESSUS	Causes	Effets	Evaluation				Action(s) recommandée(s)	Mesure(s) prises(s)	Responsable	Délai	Résultats			
			S	O	D	C					S	O	D	C
GESTION DES DONNEES DE BASE	Gestion des données de base insuffisante	Intégrité des données non garantie	4	4	6	96	Audit < 3 ans	Planning 2018	JCL	Q4	4	4	6	96
STOCKAGE	Absence de zone de stockage distinctes, taille insuffisante, conditions de température non respectées	Stockage non conforme aux exigences normatives et réglementaires, risque de confusion	6	4	4	96	Audit < 3 ans	NA audit réalisé le 20/11/2015	NA	NA	6	4	4	96

Annexe 3 : Questionnaire d'évaluation

Evaluation de la formation AUDIT QUALITE

QUESTIONNAIRE

(Durée théorique : 15 min)

PERSONNE EVALUÉE	
Nom & Prénom	
Fonction	
Département	
Date	
Signature	

Ce questionnaire a pour but de vérifier les connaissances des personnes ayant suivi le module AUDIT QUALITE sur le site FAMAR LYON.

Pour chaque question, plusieurs propositions sont faites et il convient de cocher la ou les bonnes réponses. Plusieurs réponses sont possibles pour certaines questions.

Le questionnaire comporte 10 questions qui ont un coefficient de 1. Chaque bonne réponse vaut 0.2 point. Le candidat devra obtenir un minimum de 8 points pour valider le test.

Dans le cas où les 8 points ne sont pas obtenus lors de l'évaluation, le formateur l'autorise à refaire le test après avoir repris connaissance du support de formation.

Evaluateur	
NOM & Prénom	
Date de l'évaluation	/ /
Evaluation Questionnaire BPF	Note obtenue : / 10
	<input type="checkbox"/> Conforme (8 ≥ pts) <input type="checkbox"/> Non-conforme
Signature de l'évaluateur	

Evaluation de la formation AUDIT QUALITE

Question 1 : A propos des audits (*plusieurs réponses sont possibles*)

- L'audit permet de donner confiance et de pratiquer l'amélioration continue
- L'audit interne est réalisé par une personne extérieure à l'entreprise
- Gamba walk: les écarts sont corrigés en différé par rapport à la réalisation de l'audit
- L'audit permet de vérifier si les activités et les résultats satisfont aux exigences réglementaires et qualité
- L'audit externe permet uniquement d'auditer les fournisseurs

/1

Question 2 : A propos du cahier des charges (*plusieurs réponses possibles*)

- Les rôles et responsabilités doivent être clairement définis
- L'évaluation du Système de Management de la Qualité pour un sous-traitant n'est pas nécessaire
- La possibilité de faire un audit doit être énoncée
- Fait partie de l'agrément d'un fournisseur/sous-traitant
- Le cahier des charges doit être mis en place avant le début de la coopération avec un fournisseur/sous-traitant

/1

Question 3 : Remettre les étapes de l'audit dans l'ordre (*1 seule réponse possible : écrire les numéros dans le bon ordre*) :

- 1) Réunion d'ouverture
- 2) Préparation / Planification
- 3) Déroulement de l'audit
- 4) Mise en place du CAPA plan
- 5) Réunion de clôture

/1

Question 4 : A propos de la planification des audits (*plusieurs réponses sont possibles*)

- Une analyse de risque est nécessaire
- La planification se réalise si on a le temps et selon l'envie

Evaluation de la formation AUDIT QUALITE

- Les réclamations et les changements sont pris en compte pour réaliser la planification d'audits externes
- A Famar, les fournisseurs de principes actifs et les sous-traitants analytiques sont audités tous les 2 ans
- Il n'est pas possible de modifier le planning d'audit une fois établi même en cas d'anomalie, déviations

/1

Question 5 : A propos du plan d'audit, les informations suivantes doivent figurer : *(plusieurs réponses sont possibles)*

- Noms des auditeurs
- Date de l'audit
- Les anomalies des audits précédents
- Les objectifs de l'audit
- La liste des documents à préparer

/1

Question 6 : Réalisation de la grille de questionnaire *(plusieurs réponses possibles)*

- La grille d'audit peut être établie selon les 5M et les questions sont regroupées par thème
- Seules des questions ouvertes sont utilisées dans la grille
- Les référentiels ne doivent pas être cités dans la grille
- La grille est établie avant de réaliser l'audit
- La grille est établie avant d'avoir défini les objectifs de l'audit

/1

Question 7 : La réunion d'ouverture comprend les éléments suivants : *(plusieurs réponses sont possibles)*

- Présentation des membres de l'équipe
- La criticité des écarts détectés et le délai d'envoi du CAPA plan
- Les référentiels utilisés
- Les objectifs de l'audit
- Les informations sur la réunion de clôture (horaires et durée)

/1

Evaluation de la formation AUDIT QUALITE

Question 8 : Le questionnement : *(plusieurs réponses sont possibles)*

- Les points sensibles doivent être approfondis
- La re-formulation gêne les audités et n'est pas utile à la compréhension
- Le jugement est une conduite acceptable pendant l'audit
- Seul le responsable de l'audit doit être questionné
- La prise de note est importante pendant le questionnement

/1

Question 9 : A propos des points clés à auditer *(plusieurs réponses sont possibles)*

- Seule la formation initiale du personnel doit être auditée
- L'hygiène du personnel et le nettoyage des locaux ne sont pas essentiels pour un audit
- La gestion du temps est un point clé pour être sûr de couvrir les différents thèmes à auditer
- Les zones de stockage ne sont pas des zones prioritaires à auditer
- La documentation est un point clé durant l'audit: présence, date de mise à jour, application et archivage

/1

Question 10 : A propos du rapport d'audit *(plusieurs réponses sont possibles)*

- Le rapport d'audit n'est pas nécessairement communiqué aux audités
- Les écarts doivent être hiérarchisés selon différents niveaux de criticité
- Le CAPA plan est déterminé par l'auditeur
- Il est possible de rajouter des écarts non énoncés lors de la réunion de clôture
- Un résumé d'audit est nécessaire pour les rapports d'audit externes

/1

FIN DU DOCUMENT

Version 01

Page 4 sur 4

Annexe 4 : Fiche d'habilitation à l'audit interne

		FORMATION A L'AUDIT			
DATE APPLICATION :	DATE RÉVISION :	CODIFICATION : AQ-FP-001 a	1/2	EXEMP	
RÉDIGÉE PAR :		VÉRIFIÉE PAR :		APPROUVÉE PAR :	
Date :	Signature :	Date :	Signature :	Date :	Signature :

INTITULÉ DE LA FORMATION : AUDIT

NOM PRÉNOM : _____

EMPLOI : _____

Type(s) de qualification(s) : Audit Interne Audit Externe

DATE DE DÉBUT DE FORMATION : ____ / ____ / ____

Remarque : Cette formation comprend une base théorique commune aux deux types d'audits, puis se décline en fonction du type d'audit que le collaborateur doit réaliser dans le cadre de ses missions.

1/ Formation théorique : Les bases de l'audit

1.1 Prise de connaissance des procédures

À cocher si N/A	Codification	Version en vigueur	Titre	Visa	Date	Durée
<input type="checkbox"/>	AQ-PG-004	VF	Audit interne	/...../.....	
<input type="checkbox"/>	AQ-PG-024		Management qualité fournisseurs et sous-traitants	/...../.....	
<input type="checkbox"/>	AQ-MO-027		Audit des fournisseurs et sous-traitants	/...../.....	

1.2 Méthodes et Outils de l'audit qualité

À cocher si N/A	Type de formation	Visa	Date de formation	Durée
<input type="checkbox"/>	Formation interne	/...../.....	
<input type="checkbox"/>	Formation externe	/...../.....	

2 / Formation pratique : Audit Interne

<input type="checkbox"/> NON APPLICABLE	Preuves nécessaires à la traçabilité				
	Référence de l'audit interne	Date	Durée	Visa du tuteur	Visa du salarié formé
Audit en doublon avec tuteur/.../....			
Audit en doublon avec tuteur/.../....			
Responsable de l'audit avec accompagnement d'un tuteur/.../....			

3 / Formation pratique : Audit externe

<input type="checkbox"/> NON APPLICABLE	Preuves nécessaires à la traçabilité				
	Fournisseur ou sous-traitant audité	Date	Durée	Visa du tuteur	Visa du salarié formé
Audit en doublon avec tuteur/.../....			
Audit en doublon avec tuteur/.../....			
Responsable de l'audit avec accompagnement d'un tuteur/.../....			

DATE DE FIN DE LA FORMATION : ____ / ____ / ____

ACCORD POUR HABILITATION
(Le responsable atteste, par sa signature, que le collaborateur est habilité à exercer les actions décrites de manière autonome)
 HABILITÉ
 HABILITATION PAR EXPERIENCE (Voir CV)

Responsable (Prénom / Nom) :

Fonction :

Date : ____ / ____ / ____

Visa :

ENREGISTREMENT DE LA FORMATION PAR LE SERVICE R.H.

Date début formation : ____ / ____ / ____

Date fin formation : ____ / ____ / ____

Visa :

DOCUMENT LIE

MODIFICATION (depuis précédente version)

AQ-PG-011 AQ-PG-004 AQ-MO-027

Création

Annexe 5 : Bilan de la réalisation des audits internes en 2018



Bilan des audits internes 2018

CODIFICATION	PROCESSUS AUDITES	Responsable	Délai	Statut	CAPA plan
SGL-18-001	PRELEVEMENTS	MSN / MKR	Q3	Réalisé le 02/08/2018	Envoyé le 31/08/2018 - Relances 24/09/18 12/10/18
SGL-18-002	GESTION DES REACTIFS, STANDARDS et SOLUTIONS TITRES	CPS/SMDE	Q2	Réalisé le 04/04/2018	Approuvé
SGL-18-003	GESTION DES ANOMALIES INTERNES	MVT / CBS	Q3	Réalisé le 07/09/2018	Envoyé le 24/09/2018
SGL-18-004	NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS / VALIDATION DE NETTOYAGE	MSN/MVT	Q1	Réalisé le 29/03/2018	Approuvé
SGL-18-005	QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS	SPR/MVT	Q2	Réalisé le 01/06/2018	Approuvé
SGL-18-006	DUREE DE VALIDITE MP, AC ET INTERMEDIAIRE DE FAB AVANT MISE EN ŒUVRE	MVT / SHR	Q4	Réalisé le 5/11/2018	Rapport en cours de rédaction
SGL-18-007	HABILLAGE ET ACCES EN PRODUCTION	MVT	Q4	Réalisé 19-20/11/2018	Rapport en cours de rédaction
SGL-18-008	CONTRÔLES ET VIDE DE LIGNES DE CONDITIONNEMENT	MSN / SMDE	Q2	Réalisé le 20/06/2018	Envoyé le 23/07/18 Relances 24/09/18 12/10/18
SGL-18-009	CONTROLES EN COURS DE FABRICATION	ATT	Q4	Planifié le 10/12/2018	
SGL-18-010	GESTION DES CHANGEMENTS D'ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	SMDE / SPR	Q3	Réalisé le 26/09/2018	
SGL-18-011	GESTION DES DONNEES DE BASE	SMDE / LL	Q4	Planifié le 19/12/2018	

Rédigé par:	Vérfié par:
Date:	Date:

DOCUMENT LIE
AQ-PG-004

SERMENT DE GALIEN



Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

IMPORTANCE OF QUALITY AUDIT IN THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM. EXAMPLE OF IMPROVING THE INTERNAL AUDIT PROCESS IN A PHARMACEUTICAL COMPANY.

ABSTRACT

Pharmaceutical companies are subject to regulations and have to make quality product because medicines are intended to public population. That's why, there are several quality repositories (for instance IOS 9001, ICHQ10 and so on) to implement an effect pharmaceutical quality system.

According to regulations and the economic context, it is necessary for pharmaceutical industries to develop a continuous improvement approach. In order to ensure this, it is necessary to develop self-inspection.

In this context, the improvement of self-inspection process was performed. After conducting an inventory of internal audit practices, a risk analysis of the quality process was deployed to establish the schedule of internal audits. To meet this requirement, a quality audit training has been set up. This implementation of the training resulted in an increase in the number of auditors. Consequently, there is an increase in the number of audits conducted during the year. These tools have therefore made it possible to develop internal audit more effectively and thus improve the quality culture within the company.

**IMPORTANCE DE L'AUDIT QUALITE DANS LE SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE.
EXEMPLE D'AMELIORATION DU PROCESSUS D'AUDIT INTERNE DANS UNE ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE.**

RESUME en français

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

C'est dans cette optique, qu'un projet d'amélioration du processus d'audits internes a été déployé au regard des référentiels. Pour cela, après avoir réalisé un état des lieux sur les pratiques d'audits internes, une analyse de risque des processus qualité a été déployée permettant d'établir le planning d'audits internes 2018. Pour répondre à ce planning d'audits internes, un module de formation à l'audit qualité a été mis en place. Cette formation a permis une augmentation du nombre d'auditeurs et par conséquent une augmentation du nombre d'audits réalisés au cours de l'année. Ces outils ont donc permis développer davantage les audits internes et donc d'améliorer la culture qualité dans l'entreprise.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Industrie pharmaceutique - Assurance qualité – Amélioration continue – Audits internes – Evaluation des risques – Culture qualité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III
Faculté des sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : Madame Cécile Arellano