

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2019**

**Thèse n°**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 17 Mai 2019 à POITIERS  
par Monsieur COURTIN Clément  
né le 25 juillet 1993

L'audit qualité dans l'industrie pharmaceutique et son intérêt dans un contexte  
de sous-traitance

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Monsieur OLIVIER Jean Christophe, Professeur en Galénique  
Mademoiselle FAZILLEAU Marjolaine, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur OLIVIER Jean Christophe, Professeur en  
Galénique



**PHARMACIE**

**Professeurs**

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

**Maîtres de Conférences**

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

**AHU**

- BINSON Guillaume

**PAST - Maître de Conférences Associé**

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwine, Pharmacien

**Professeur 2<sup>nd</sup> degré**

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

**Poste de Doctorant**

- FREYSSIN Aline

## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier Monsieur Olivier Jean-Christophe d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse ainsi que pour sa disponibilité, ses conseils et la qualité de son encadrement.

Je souhaite remercier Monsieur Fauconneau Bernard d'avoir accepté de présider le jury pour la soutenance de ma thèse ainsi que pour la qualité de ses enseignements.

J'adresse mes remerciements à Mademoiselle Fazilleau Marjolaine d'avoir accepté d'être membre de mon jury, je la remercie également pour son amitié qui dure depuis le début de nos années universitaires de pharmacie.

Je tiens à remercier tout particulièrement ma famille pour tout le support, la patience et la gentillesse dont ils ont fait preuve durant toutes ces années, c'est grâce à vous que je suis parvenu à accomplir ce travail. Merci Maman, Benjamin, Romain et Laurine.

Enfin je voudrais remercier toutes les personnes qui m'ont accompagné et soutenu pendant mes années de pharmacie à Poitiers ou lors de mon master à Chatenay-Malabry et avec lesquelles j'ai partagé de merveilleux moments.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>3</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>7</b>
<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
<b>1. DEFINITIONS ET NOTIONS .....</b>	<b>11</b>
1.1.    REFERENTIELS.....	11
1.1.1. <i>Les Bonnes Pratiques de Fabrication</i> .....	12
1.1.2. <i>La norme ISO 9001 : 2015</i> .....	14
1.1.3. <i>La norme ISO 19011 : 2018</i> .....	15
1.2.    LES DIFFERENTS TYPES D'AUDIT .....	16
1.2.1. <i>L'audit interne (audit de première partie)</i> .....	16
1.2.2. <i>L'audit client (audit externe de seconde partie)</i> .....	17
1.2.3. <i>L'audit de certification (audit externe de tierce partie)</i> .....	17
1.3.    LES OBJECTIFS D'UN AUDIT .....	18
1.4.    LES CHAMPS D'APPLICATION D'UN AUDIT .....	19
1.4.1. <i>L'audit système</i> .....	20
1.4.2. <i>L'audit processus</i> .....	20
1.4.3. <i>L'audit produit</i> .....	21
1.4.4. <i>Autres champs d'audit</i> .....	22
1.5.    LA SOUS-TRAITANCE DANS LE MILIEU PHARMACEUTIQUE .....	22
1.5.1. <i>Responsabilités</i> .....	23
1.5.2. <i>Les différentes étapes de la sous-traitance</i> .....	25
<b>2. LES DIFFERENTES PHASES D'UN AUDIT.....</b>	<b>27</b>
2.1.    LES PRINCIPES D'UN AUDIT .....	27
2.2.    LES ACTEURS D'UN AUDIT .....	28
2.2.1. <i>L'auditeur</i> .....	28
2.2.2. <i>Les qualités d'un auditeur</i> .....	29
2.2.3. <i>Les compétences d'un auditeur</i> .....	29
2.2.4. <i>L'audité</i> .....	30
2.2.5. <i>Le commanditaire de l'audit</i> .....	31
2.3.    LA PLANIFICATION D'UN AUDIT .....	31
2.4.    LA PREPARATION D'UN AUDIT .....	32
2.4.1. <i>Déclenchement d'un audit</i> .....	33

2.4.2.	<i>Rédaction du plan d'audit</i> .....	33
2.4.3.	<i>Rédaction d'un guide d'audit</i> .....	34
2.5.	LA CONDUITE D'UN AUDIT.....	36
2.5.1.	<i>La réunion d'ouverture</i> .....	37
2.5.2.	<i>La collecte d'informations</i> .....	37
2.5.3.	<i>La constatation des non-conformités</i> .....	39
2.5.4.	<i>La réunion de clôture</i> .....	41
2.6.	LE RAPPORT D'AUDIT.....	42
2.6.1.	<i>La rédaction du rapport d'audit</i> .....	42
2.6.2.	<i>La diffusion du rapport d'audit</i> .....	43
2.7.	LE SUIVI DE L'AUDIT.....	43
2.8.	LES PARTICULARITES D'UN AUDIT DE SOUS-TRAITANT.....	44
<b>3.</b>	<b>CAS PRATIQUE : OUTIL DE GESTION DU RISQUE QUALITE DES SOUS-TRAITANTS AU SEIN D'UN GRAND GROUPE PHARMACEUTIQUE</b> .....	<b>45</b>
3.1.	APPROCHE BASEE SUR LA GESTION DES RISQUES.....	45
3.2.	APPROCHE PROCESSUS.....	47
3.3.	DESCRIPTION DE L'OUTIL.....	49
3.3.1.	<i>Contexte</i> .....	49
3.3.2.	<i>Fonctionnement</i> .....	50
3.3.3.	<i>Utilisation</i> .....	52
3.3.4.	<i>Exemple</i> .....	53
3.3.5.	<i>Limites</i> .....	54
3.3.6.	<i>Méthodes alternatives de maitrise du risque</i> .....	55
3.4.	VALIDATION INFORMATIQUE DE L'OUTIL.....	55
3.4.1.	<i>Principaux documents de référence</i> .....	56
3.4.2.	<i>Les différentes étapes de la validation d'un système informatisé</i> .....	57
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>62</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>63</b>

## Table des figures

Figure 1 - Diagramme d'Ishikawa.....	21
Figure 2 - Elements clés de la sous-traitance .....	23
Figure 3 - Etapes de la sous-traitance .....	25
Figure 4 - Les étapes de l'audit.....	32
Figure 5 - Les différentes méthodes d'audit .....	36
Figure 6 - Processus d'une non-conformité .....	40
Figure 7 - Modèle de processus de gestion de la qualité selon ICH Q9 .....	46
Figure 8 - La roue de Deming .....	48
Figure 9 - Cycle de vie d'un système informatisé.....	58

## Liste des tableaux

Tableau 1 - Les différents types d'audit .....	16
Tableau 2 - Les principaux champs d'application d'un audit.....	20
Tableau 3 - Exemple d'un guide d'audit pour un audit de qualification.....	36
Tableau 4 - Classification des écarts.....	41
Tableau 5 - Cotation des critères .....	51
Tableau 6 - Grille score/fréquence d'audit .....	52
Tableau 7 - Exemple d'utilisation de l'outil.....	54

## Glossaire

AFNOR : Agence Française de Normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Audit : processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Actions Preventive Actions

Critère d'audit : ensemble d'exigences utilisées comme référence vis-à-vis de laquelle les preuves d'audit sont comparées

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

ICH : International Conference on Harmonisation

ISO : International Organization for Standardization

Non-conformité : Non satisfaction d'une exigence par rapport à un référentiel

Preuve d'audit : Toute information qualitative ou quantitative vérifiable pertinente pour les critères d'audit

Processus : Ensemble d'activités utilisant des éléments d'entrée (matériels ou non) pour produire un résultat escompté

Système de management de la qualité : ensemble des structures, des dispositions et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité dans une structure

## Introduction

L'article L.5111-1 du code de la santé publique définit le médicament comme étant une « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». (1)

En effet, le médicament n'est pas un produit de consommation ordinaire : il se doit d'être de qualité, c'est-à-dire posséder « la capacité à satisfaire les clients et par l'impact prévu et imprévu sur les parties intéressés et pertinentes ». (2)

Le médicament obéit à des exigences réglementaires, économiques et scientifiques mais qui ont pour finalité d'assurer avant tout la sécurité du patient. C'est pourquoi la mise en place d'un système de management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique est essentielle.

De ce fait, l'élaboration du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui a été mis en application dans la fin des années 1970 garantit la qualité nécessaire des médicaments à usage humain en France et va introduire la notion d'assurance de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.

Le management de la qualité dans une entreprise s'appuie sur plusieurs notions clés comme un système documentaire robuste, la formation continue des collaborateurs à la qualité et notamment l'audit qualité. Selon la norme ISO 9000, un audit qualité c'est « un examen méthodique et indépendant en vue de déterminer d'abord si les activités et les résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies, puis si ces dispositions sont mises en œuvre et aptes à atteindre les objectifs ». (2)

L'audit a pour but de mettre en lumière les points d'amélioration et mettre en place des mesures préventives et correctives pour que la qualité soit effective tout au long du cycle de vie du médicament. C'est un outil d'amélioration continue privilégié pour le suivi de la qualité des activités externalisées.

Dans cette thèse, nous allons aborder la place de l'audit dans l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement dans un contexte de sous-traitance: tout d'abord nous définirons plusieurs

notions liées à l'audit et sa place dans la sous-traitance pharmaceutique puis nous décrirons les différentes phases d'un audit et pour terminer nous nous intéresserons à un outil basé sur la gestion du risque qualité qui va contribuer à l'élaboration d'un programme d'audit pour les activités externalisées au sein d'un grand groupe pharmaceutique.

# 1. Définitions et notions

## 1.1. Référentiels

Un référentiel est un ensemble d'exigences servant de référence, de guide pour la construction et la vérification d'un système. (3)

Un référentiel qualité est un outil au service de l'amélioration de la qualité ; cela constitue un cadre qui détermine, pour une structure, les exigences et objectifs à atteindre. Un référentiel est utilisé dans des activités d'audit qui permettent à la structure de se situer par rapport à ces exigences et objectifs.

Le référentiel peut être de diverse nature, il revient donc à l'auditeur de choisir sur quel référentiel il va se baser pour construire son audit et d'en informer dans le même temps l'organisation ou la personne auditée.

Il existe ainsi plusieurs types de référentiels :

- les référentiels réglementaires, par exemple :
  - Les Bonnes Pratiques (BPx) de Fabrication, de Distribution, de Laboratoire, Cliniques ou encore de Pharmacovigilance : ces réglementations, contraignent les titulaires d'autorisation de mise sur le marché, les fabricants et les conditionneurs de médicaments, de matériel médical à prendre des mesures visant à garantir la sûreté, la pureté et l'efficacité de leurs produits tout au long du cycle de vie du médicament et ce de façon proactive. Les réglementations liées aux BPF exigent la mise en place d'une approche de la fabrication tournée vers la qualité, afin de permettre aux entreprises de minimiser ou d'éliminer les cas de contamination, les méprises et les erreurs.
  - Les « current Good Manufacturing Practices » (cGMP) : réglementation qui est en vigueur pour le circuit du médicament aux USA
  - Le Code de la Santé Publique
  - La Pharmacopée Européenne : c'est la référence juridique et scientifique pour les matières premières et les préparations magistrales
- les référentiels non réglementaires (les normes ISO), dans le domaine de l'industrie pharmaceutiques les plus répandues sont :

- ISO 9000 : Systèmes de management de la qualité – principes essentiels et vocabulaire
- ISO 9001 : Systèmes de management de la qualité – exigences
- ISO 9004 : Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances

L'AFNOR définit la différence entre une réglementation et une norme telle que : « La réglementation relève des pouvoirs publics. Elle est l'expression d'une loi, d'un règlement et son application est imposée. A contrario, les normes revêtent un caractère volontaire. S'y conformer n'est pas une obligation. Elles traduisent l'engagement des entreprises à satisfaire un niveau de qualité et sécurité reconnu et approuvé. Les normes volontaires peuvent soutenir la réglementation en étant citées comme documents de référence. » (4)

Il y a donc un caractère légal et obligatoire pour le référentiel réglementaire que l'on ne retrouve pas dans les différentes normes qui sont des lignes directrices à suivre librement par une entreprise afin de recevoir une certification par exemple, ce qui est un gage de qualité et de confiance pour l'exportation à l'international.

La documentation interne de l'entreprise peut également servir de référentiel pour un audit qualité comme :

- Les procédures ou modes opératoires d'une activité
- Les documents standards (guidances, directives, manuel qualité)
- Le dossier d'autorisation de mise sur le marché du médicament (AMM)
- Les dossiers de lots (pour un site de production de médicaments)
- Les contrats de sous-traitance (en cas d'activités externalisés)

### 1.1.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

C'est le document réglementaire de référence pour la fabrication de médicaments en France : le détenteur de l'AMM doit fabriquer un produit conforme aux spécifications établies dans le dossier d'enregistrement du médicament afin de ne pas mettre le patient face à un risque concernant la sécurité, la qualité ou l'efficacité du produit.

Les BPF ont vu le jour en France à la suite de plusieurs scandales pharmaceutiques qui ont permis de constater les lacunes réglementaires existantes au niveau du contrôle de la qualité des médicaments. (5)

Les BPF reposent sur les 10 grands principes suivants définis dans le chapitre 1 (6) :

- 1- Écrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.
- 2- Suivre scrupuleusement les procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.
- 3- Renseigner rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.
- 4- Prouver que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.
- 5- Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.
- 6- Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.
- 7- Développer et démontrer clairement les compétences du personnel pour chaque poste de travail.
- 8- Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.
- 9- Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.
- 10- Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité au système qualité.

L'audit qualité fait ainsi partie des principes fondamentaux des BPF, il s'agit de contrôler l'efficacité du système de management de la qualité et s'assurer de la conformité par rapport à ce référentiel réglementaire obligatoire : « L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le

respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. »  
(6)

Les BPF s'adressent principalement aux sites de fabrication de médicaments ou matières premières comme son nom l'indique (Bonnes Pratiques de Fabrication) mais cette réglementation concerne aussi les sous-traitants (fournisseurs ou prestataires de service) qui se sont multipliés ces 30 dernières années, le chapitre 7 des BPF leur est même consacré (cf partie 1.5).

### 1.1.2. La norme ISO 9001 : 2015

La norme ISO 9001, dont la dernière mise à jour date de 2015, spécifie les exigences relatives au système de management de la qualité lorsqu'un organisme :

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

La norme ISO 9001 est fondée sur 7 principes de management de la qualité : (7)

1- **Orientation client** : Répondre aux attentes des clients est la vocation première du management de la qualité. L'orientation client contribue à la réussite sur le long terme de l'entreprise.

2- **Leadership** : Avoir une vision ou une mission claire, portée par une direction forte, sont des éléments essentiels pour que chacun dans l'organisme comprenne les objectifs à atteindre.

3- **Implication du personnel** : Créer de la valeur pour vos clients est plus facile avec un personnel compétent, responsable et impliqué à tous les échelons de l'entreprise.

4- **Approche processus** : Concevoir les activités comme des processus interdépendants constitutifs d'un système aide à atteindre des résultats plus cohérents et prévisibles.

5- **Amélioration** : Réussir implique de mettre constamment l'accent sur la recherche de possibilités d'amélioration.

**6- Prise de décision fondée sur les preuves :** En fondant les décisions sur l'analyse et l'évaluation de données, il y aura plus de chance d'obtenir le résultat voulu.

**7- Management des relations avec les parties intéressées :** Pour des performances durables, il faut bien identifier les relations importantes tissées avec les parties intéressées, notamment vos fournisseurs et établir un plan pour les gérer.

Cette norme est plus centrée sur la relation avec le client, la performance, l'aspect économique de la qualité et a pour but final de satisfaire le client, on retrouve moins la notion de sécurité du patient qui est au cœur des préoccupations des BPF. Cela étant dit cette norme reste une référence pour la gestion de la qualité en entreprise dans de nombreux domaines comme la santé.

### 1.1.3. La norme ISO 19011 : 2018

La norme ISO 19011 : 2018 fournit les lignes directrices sur l'audit interne ou externe d'un système de management comprenant les principes de l'audit, le management d'un programme d'audit et la réalisation d'audits ainsi que l'évaluation des compétences des auditeurs.

Le document a été mis à jour très récemment et remplace la version de 2011 en ajoutant plusieurs points : (8)

- Approche basée sur le risque pour les principes d'audit
- Développement des lignes directrices concernant le management des programmes d'audit
- Développement des lignes directrices relatives à la réalisation d'un audit et notamment la planification d'un audit
- Développement des exigences à propos des compétences générales des auditeurs
- Suppression de l'annexe contenant les exigences en matière de compétence pour les audits de système de management spécifique

La norme ISO 19011 est le référentiel qui permet d'avoir une vision globale et précise des audits à mener que ce soit lors de la phase de préparation avec la construction du programme d'audit ou lors de la conduite d'un audit. De nombreux concepts sont définis dans cette norme et seront utilisés dans la suite de cette thèse.

## 1.2. Les différents types d'audit

Les audits peuvent être de nature différente même si l'objectif reste identique. On peut classer les audits selon 3 grands types selon le tableau ci-dessous (tableau 1).

Audit de 1 <sup>ère</sup> partie	Audit de 2 <sup>ème</sup> partie	Audit de tierce partie
Audit interne	Audit externe	
	Audit externe de sous-traitant ou autre partie intéressée : (Audit client)	-Audit de certification (aussi appelé audit de classification) -Audit réglementaire (inspection)

Tableau 1 - Les différents types d'audit

### 1.2.1. L'audit interne (audit de première partie)

L'audit interne ou audit de première partie, est réalisé par un organisme ou une entreprise de sa propre initiative pour des raisons internes et peut constituer la base d'une déclaration de conformité de l'organisme notamment à la norme ISO 9001.

Selon l'Institut Français des Auditeurs et Contrôleurs Internes (IFACI), l'audit interne est une « activité indépendante et objective qui donne à une entreprise 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 ». (9)

L'audit interne a pour objectif d'aider l'organisme à atteindre ses objectifs en évaluant, par une approche systématique et méthodique de ses processus de management des risques, de contrôle, et de gouvernement d'entreprise, et en faisant des propositions pour renforcer leur efficacité qui donneront lieu à des actions préventives et correctives si nécessaires.

L'organisme se doit de réaliser des audits internes à des intervalles réguliers et planifiés permettant de déterminer d'une part la conformité du système de management de la qualité par rapport aux exigences internes et à la norme ISO 9001 et d'autre part qu'il est mis en œuvre de façon efficace et maintenu à jour.

### 1.2.2. L'audit client (audit externe de seconde partie)

Les audits externes dits de seconde partie, sont réalisés dans un cadre contractuel entre le client et le sous-traitant. Ainsi, c'est le client qui est initiateur de l'audit, c'est lui qui va enclencher le processus. C'est un élément indispensable qui intervient dans la qualification et le suivi d'un sous-traitant, on parle également d'audit de prestataire (service) ou audit fournisseur (matière première ou produit fini). Il peut être réalisé par le client lui-même ou une tierce partie comme un organisme certificateur par exemple.

Dans le cas d'une sous-traitance établie, les conditions d'audit sont définies dans le contrat qui lie le sous-traitant au donneur d'ordre. L'audit est l'un des moyens pour le client de s'assurer que l'activité externalisée est conforme au cahier des charges, c'est un élément important dans la relation de confiance entre les deux parties.

### 1.2.3. L'audit de certification (audit externe de tierce partie)

Les audits de certification sont des audits externes particuliers qui permettent, par un organisme tiers (indépendant des clients et des organismes audités), d'évaluer la conformité et la robustesse du système qualité mis en place au sein de la structure auditée par rapport aux exigences d'une norme ou d'une réglementation. Ils sont issus d'une démarche volontaire et commandités par l'entreprise qui désire obtenir la certification de son système qualité.

Ils sont nécessairement réalisés par des organismes externes indépendants qui fournissent l'enregistrement ou la certification, la plus répandue dans le milieu de l'industrie pharmaceutique étant l'ISO 9001 relative aux systèmes de management de la qualité. Un audit de certification peut donner lieu en cas de conformité à la délivrance d'un certificat qui atteste formellement que l'entreprise, l'organisme répond aux obligations du référentiel en question.

En France, l'Association Française pour l'Assurance de la Qualité (AFAQ), le Bureau Veritas Certification France et le Lloyd's Register Quality Assurance (LRQA) France sont des organismes certificateurs accrédités par le comité français d'accréditation (COFRAC). Une entreprise certifiée par un organisme accrédité peut revendiquer cette reconnaissance auprès de ses clients et ainsi susciter la confiance, c'est une garantie de qualité qui est approuvée à l'international.

La certification du système qualité d'un sous-traitant est un moyen permettant d'assurer que l'organisation du fournisseur certifiée est capable de prendre en compte les exigences du client et de fournir des produits conformes à ses exigences.

### 1.3. Les objectifs d'un audit

Quel que soit le type d'audit considéré, la finalité est globalement identique : il s'agit d'établir un état des lieux du système qualité à un moment donné, c'est aussi un instant privilégié pour la structure auditée qui a l'occasion de pouvoir s'améliorer à travers les remarques et observations de l'auditeur. C'est une occasion de recevoir un bilan extérieur, objectif et critique sur la situation et de voir les imperfections, cela permet à la structure auditée de se recentrer sur sa mission principale c'est-à-dire la satisfaction du client (audit externe) ou l'amélioration du système qualité en place (audit interne).

Pour l'auditeur, c'est l'occasion de faire comprendre à l'organisme audité ce qu'est une démarche qualité et de s'inscrire dans une attitude pédagogique pour faire progresser l'audité.

Les enjeux d'un audit qualité sont multiples, ils sont conçus pour atteindre les objectifs suivants (10) :

- Déterminer la conformité ou la non-conformité des éléments du système qualité par rapport aux exigences du référentiel utilisé pour l'audit
- Vérifier que le système de management de la qualité est connu, compris et appliqué par le personnel
- Déterminer l'efficacité du système qualité mis en place
- Déterminer la capacité du système à satisfaire les objectifs qualité
- Donner à l'audité la possibilité d'améliorer son système qualité
- Satisfaire aux exigences réglementaires

L'objectif d'un audit interne est l'évaluation et l'examen du bon fonctionnement du système de management de la qualité de l'organisation auditée et qui a pour finalité l'amélioration du système qualité en mettant en relief les points non satisfaisants. La particularité vient du fait que c'est à l'initiative de l'organisation elle-même que l'audit est réalisé, c'est aussi une exigence de la norme ISO 9001 pour le management d'un système qualité.

L'audit client permet à un commanditaire (le donneur d'ordre), qui exprime un besoin d'audit, d'augmenter sa confiance envers un organisme (le sous-traitant) avec lequel il va être amené à collaborer. L'audit donne un éclairage impartial et permet à l'organisme, en fonction du résultat de l'audit, d'engager des actions d'amélioration.

Lors du processus de recherche de sous-traitants, avant la signature du contrat, le client peut demander un audit de système de management de la qualité qui consiste à évaluer l'aptitude à fournir les prestations attendues. Le rapport d'audit lui montrera les points à améliorer et va fournir des renseignements utiles pour la sélection des prestataires.

#### 1.4. Les champs d'application d'un audit

La pratique de l'audit s'appuie sur les lignes directrices de la norme ISO 19011 : 2018 qui précisent que « chaque audit doit être construit sur des objectifs, un champ et des critères d'audit définis. Le champ d'audit doit être cohérent avec le programme d'audit et les objectifs de l'audit ». (11)

Le choix du champ d'un audit est très important, cela permet de bien définir l'étendue de l'audit par rapport aux problématiques identifiées, au contexte, aux objectifs. Plus le ciblage du périmètre de l'audit sera précis, plus l'audit sera pertinent et permettra des améliorations en lien avec les préoccupations rencontrées par l'organisme audité.

L'audit peut porter sur différents périmètres, différents niveaux d'organisation et sur différentes problématiques en fonction des objectifs qui lui sont assignés (tableau 2) (12) :

- au niveau d'un système
- au niveau d'un processus
- au niveau d'un produit ou service

<b>Champ d'application d'un audit</b>	<b>Objectifs</b>	<b>Nature des critères</b>
Audit système	Évaluer le fonctionnement global du système	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Norme de référence</li> <li>- Référentiel de l'entreprise</li> <li>- Réglementation applicable</li> </ul>
Audit processus	Évaluer l'efficacité d'un ou plusieurs processus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiche de processus</li> <li>- Recueil de bonnes pratiques</li> </ul>
Audit produit / service	Évaluer la conformité d'un produit ou service	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spécification technique du produit / service</li> </ul>

*Tableau 2 - Les principaux champs d'application d'un audit*

#### 1.4.1. L'audit système

Un audit système porte sur l'ensemble des processus du système, de leurs interfaces et sur le fonctionnement global du système de management de la qualité. Il s'agit d'évaluer la synergie des processus avec l'atteinte des objectifs de performance et l'amélioration globale de l'efficacité.

- Exemple d'un audit système dans un contexte de sous-traitance : la qualification d'un sous-traitant. Dans ce cas, on va évaluer son organisation générale, sa capacité à maîtriser la qualité de ses produits ou services (système qualité).

#### 1.4.2. L'audit processus

Un audit processus concerne un processus donné, en abordant ses caractéristiques ainsi que ses interfaces avec les différents processus du système. Il s'agit d'évaluer :

- sa conformité aux référentiels,
- si les résultats du processus sont atteints avec les ressources et les moyens donnés,
- les interfaces entre ce processus et les autres processus constituant le système qualité.

Un audit processus a l'objectif d'identifier des opportunités d'amélioration d'un processus (ressources, compétences, conditions de travail, gestion des flux...).

L'outil 5M est utilisé dans l'approche processus, il sert à décrire les composants d'un processus contribuant directement à sa performance. C'est un outil qualité utilisé pour déterminer les causes qui ont abouti à un problème identifié ou une non-conformité dans le cadre d'un audit, classées selon 5 familles :

- Main d'œuvre : compétences humaines définies à travers les acteurs du processus
- Matière : ressource matériel ou immatériel (information)
- Méthode : procédure de travail mise en œuvre au sein du processus
- Milieu : environnement de travail, infrastructures
- Moyen : équipements utilisés

Une représentation graphique sous forme d'arête de poisson a été proposée par le Pr Ishikawa (d'où le nom du diagramme). Chaque branche du diagramme va recenser les causes génératrices de l'effet constaté (figure 1) (13).

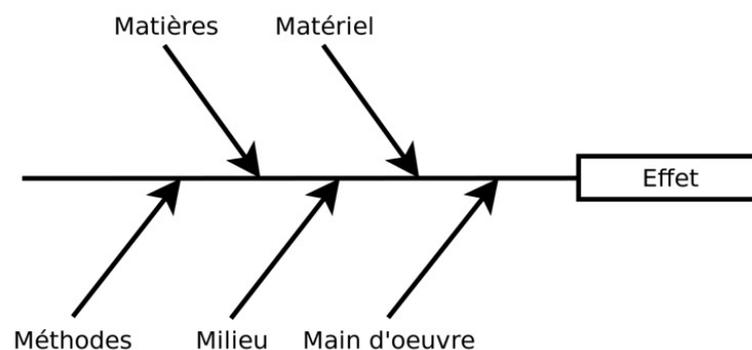


Figure 1 - Diagramme d'Ishikawa

- Exemple d'un audit processus dans le cas d'un audit de sous-traitant : la surveillance d'un processus externalisé. L'efficacité et la maîtrise d'un ou plusieurs processus sous-traités sont évaluées.

#### 1.4.3. L'audit produit

Un audit produit consiste à auditer les caractéristiques du produit ou du service par rapport à un cahier des charges. Il s'agit d'évaluer si le produit ou service correspond aux attentes du

client et aux spécifications inscrites dans le cahier des charges, on peut également évaluer les améliorations apportées au produit ou au service (fonctionnalités, innovation...).

- Exemple d'un audit produit dans le cas d'un audit de sous-traitant : le prestataire est évalué sur sa capacité à fournir le service attendu, l'audit peut inclure la production du service concerné.

#### 1.4.4. Autres champs d'audit

Il existe également d'autres types d'audit mis en œuvre pour des objectifs spécifiques, on peut notamment citer :

- les audits de procédure : évaluation de la conformité documentaire (application, pertinence), évaluation de la conformité d'application des procédures
- les audits de poste : évaluation de la conformité des pratiques

### 1.5. La sous-traitance dans le milieu pharmaceutique

L'article 1 de la loi n°75-1334 relative à la sous-traitance donne la définition suivante : « Au sens de la présente loi, la sous-traitance est l'opération par laquelle un entrepreneur confie par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant l'exécution de tout ou partie du contrat d'entreprise ou d'une partie du marché public conclu avec le maître de l'ouvrage. » (14)

En France, la sous-traitance en 2017 c'est : (15)

- 1/3 des sites de production qui sont des sites de sous-traitance pharmaceutique
- 30% du volume de production sort des usines de sous-traitance (façonniers)
- 2 Milliards de chiffre d'affaire par an

Au niveau mondial, c'est une croissance continue par la vente des sites de production appartenant aux laboratoires pharmaceutiques au profit des entreprises sous-traitantes et le développement des génériques :

- En 2011, c'est 31 milliards de chiffre d'affaire
- En 2017, c'est 63 milliards de chiffre d'affaire

- A court terme, on prévoit une augmentation de 100% du chiffre d'affaire lié à la sous-traitance

La sous-traitance dans le milieu pharmaceutique a essentiellement trois motifs :

- La recherche d'une expertise et/ou compétence spécifique qui n'est pas disponible en interne dans l'entreprise qui souhaite sous-traiter
- Une capacité supplémentaire : obtenir un surplus de main d'œuvre à un moment donné afin de pouvoir respecter les délais prévus pour un projet par exemple
- Une réduction des coûts, en effet l'externalisation permet de s'affranchir de certaines contraintes liées à l'embauche de personnel en interne

### 1.5.1. Responsabilités

Dans la sous-traitance, on peut distinguer 2 cas possibles :

- celui qui vend un produit (matières premières, produit fini, API) et qui est responsable de sa conformité et du savoir-faire associé, c'est un façonnier
- celui qui prend en charge la réalisation d'une activité (la pharmacovigilance, les études cliniques par exemple), appelé prestataire de service.

Dans tous les cas, c'est le contrat qui va lier le sous-traitant et le donneur d'ordre et notamment répartir les responsabilités définies dans le chapitre 7 des BPF (figure 2).

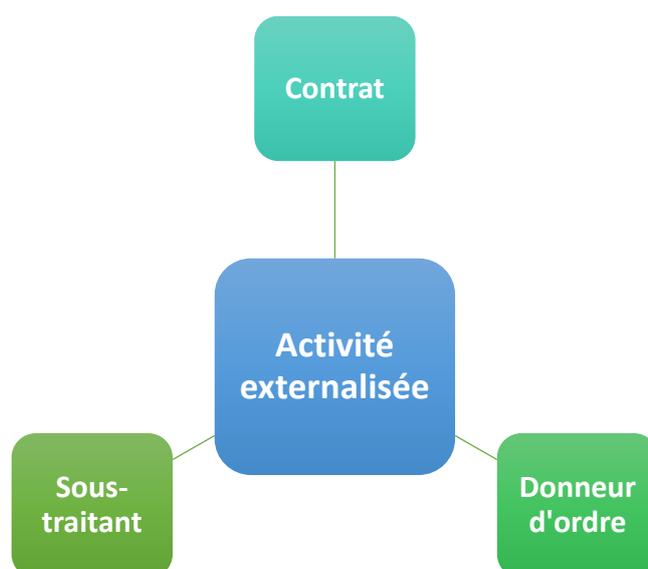


Figure 2 - Éléments clés de la sous-traitance

Lorsque le donneur d'ordre souhaite externaliser une activité plusieurs responsabilités lui incombent (6) :

- Le système qualité du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée : il pourra ainsi décider des activités sous-traitées les plus risquées, qui nécessitent un maximum d'attention et de suivi
- La mise en place de processus permettant d'assurer la maîtrise des activités sous-traitées
- L'évaluation de la légalité, l'aptitude et la compétence de la société sous-traitante en amont
- L'assurance que le contrat respecte les principes des BPF
- La fourniture au sous-traitant des informations et connaissances nécessaires à la bonne réalisation de l'activité externalisée
- La surveillance de la performance ainsi que l'identification des points d'amélioration
- La revue et l'évaluation des enregistrements et résultats des activités externalisées

En retour, le sous-traitant doit :

- Disposer des ressources nécessaires pour satisfaire les attentes du donneur d'ordre
- Garantir que les éléments qui lui sont confiés correspondent à leur utilisation
- Permettre au donneur d'ordre de réaliser une évaluation périodique (audit de suivi) et une autorisation préalable (audit de qualification) afin de s'assurer que le sous-traitant dispose des locaux, équipements, des connaissances, de l'expérience suffisants

C'est le contrat qui va préciser les responsabilités pour chaque partie d'où son importance capitale dans une telle collaboration. Les spécifications techniques concernant l'activité externalisée doivent respecter les réglementations en vigueur.

La maîtrise de la qualité de l'activité externalisée peut s'effectuer à l'aide de plusieurs outils tels que les revues annuelles, les audits et le suivi des indicateurs de performance. C'est même un impératif précisé dans les BPF : « Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées effectuées par le sous-traitant ou ses sous-traitants mutuellement agréés ». (6)

Dans le cadre d'un grand groupe pharmaceutique avec de très nombreux sous-traitants, il devient logiquement, financièrement et humainement impossible de tous les auditer.

Pour cela, un plan d'audit va être élaboré, se basant sur l'approche du risque qualité afin d'auditer en priorité les sous-traitants avec un risque qualité élevé (cf partie 3.).

### 1.5.2. Les différentes étapes de la sous-traitance

L'externalisation d'une activité se décline en 5 étapes principales (figure 3) (15).



Figure 3 - Etapes de la sous-traitance

La mise en place d'une sous-traitance répond à un besoin précis identifié par les opérationnels qui sont à l'origine de la demande. Tout d'abord, il faut définir le besoin :

- La nature de la prestation
- Le périmètre
- Les spécifications techniques
- Le délai d'implémentation
- Le budget disponible
- La stratégie de sous-traitance

Tous ces éléments sont regroupés dans le cahier des charges qui devra être validé par le donneur d'ordre avec le sous-traitant avant la signature du contrat.

Une fois le besoin clairement défini, on peut passer à l'étape suivante : l'identification de partenaires potentiels (figure 3).

On peut avoir recours à plusieurs voies afin de trouver le sous-traitant qui correspond le mieux aux attentes du client : analyse de la base de données interne avec les sous-traitants déjà qualifiés au sein de l'entreprise, extension vers d'autres prestataires via un appel d'offres.

Pour ce faire, le donneur d'ordre va demander à l'entreprise sous-traitante les éléments nécessaires à son évaluation c'est-à-dire les données importantes qui permettront de comparer les différentes sociétés, notamment :

- L'organisation générale de l'entreprise
- La formation et les responsabilités du personnel
- Le système qualité en place
- Les conditions tarifaires
- La localisation géographique des différents sites
- La correspondance entre le besoin exprimé et l'offre proposé

Cette demande d'information peut prendre la forme d'un questionnaire et peut être considéré comme un audit documentaire ou audit de sélection. C'est un travail multidisciplinaire qui nécessite l'implication de toutes les parties prenantes : l'assurance qualité, les opérationnels et les responsables des achats.

Lorsque tous les partenaires potentiels ont été évalués, il s'agit de sélectionner une ou plusieurs entreprises qui répondent au besoin exprimé : c'est la phase de sélection (figure 3). Ce choix devra être réalisé suivant des critères objectifs (historique, réputation, stabilité financière...), qui suivra un audit de qualification sur site, au cours duquel sera notamment évalué le système qualité en place ainsi que le processus de l'activité externalisée.

Le contrat qualité doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, c'est un partage des responsabilités qui doit être explicite et compris par les deux parties : sous-traitant et donneur d'ordre. (cf partie 1.5.1)

La dernière étape après la signature du contrat est l'intégration du sous-traitant au système pharmaceutique du client (figure 3), ce qui marque le début de l'activité sous-traitée.

Par la suite, des audits périodiques de suivi peuvent être réalisés pour vérifier que la qualité est toujours conforme par rapport à l'état des lieux réalisés au moment de la signature du contrat et aux exigences fixées dans le document. La périodicité de ces audits est dépendante des procédures internes de l'entreprise, de la criticité de l'activité réalisée par le sous-traitant et de la qualité observée au cours des précédents audits.

L'audit est donc un outil qualité incontournable dans le suivi des activités externalisées, le donneur d'ordre peut s'assurer de la conformité de celles-ci par rapport au cahier des charges. Cela reste également un moyen d'améliorer le système qualité en place par le biais des actions correctives et préventives mises en œuvre à la suite d'un audit.

## 2. Les différentes phases d'un audit

### 2.1. Les principes d'un audit

L'audit est un outil qualité qui s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue pour les performances d'une entreprise et pour la satisfaction des clients. Afin de garantir la pertinence d'un audit, il existe 7 principes à respecter qui sont décrits dans la norme ISO 19011 : 2018. (11)

- **La déontologie** : les auditeurs doivent
  - Pratiquer leur travail de façon éthique avec honnêteté et responsabilité
  - Réaliser des audits seulement s'ils en ont la compétence
  - Auditer de manière impartiale (rester juste et équitable à chaque décision)
  - N'être sensible à aucune influence qui pourrait être exercée sur leur jugement lors d'un audit
- **L'impartialité** : l'obligation de faire des rapports honnêtement et avec précision
  - Les constats d'audit, les conclusions, et les rapports d'audit doivent refléter de manière honnête et précise les activités d'audit
  - Les obstacles significatifs rencontrés pendant l'audit, les opinions divergentes non résolues entre auditeurs et audités doivent être reportées
- **La conscience professionnelle** : les auditeurs doivent
  - Agir en accord avec l'importance des tâches qu'ils réalisent et la confiance que le client de l'audit leur porte
  - Posséder la capacité de rendre des jugements raisonnés dans toutes les situations
- **La confidentialité** :
  - Les auditeurs doivent exercer avec la discrétion d'usage et protéger toute information acquise au cours de leur travail. Aucune information d'audit ne peut être utilisée de façon inappropriée pour un gain personnel par l'auditeur ou l'audité. Cela inclut le traitement approprié des données sensibles ou confidentielles
- **L'indépendance** : c'est la base de l'impartialité de l'audit et de l'objectivité des conclusions d'audit, les auditeurs :
  - Sont indépendants de l'activité auditée, ils n'ont ni parti pris ni conflit d'intérêts

- Conservent un état d'esprit objectif pour s'assurer que les constats et conclusions sont fondés sur des preuves d'audit
- **L'approche fondée sur les preuves** : la méthode rationnelle afin d'obtenir des conclusions d'audit fiables et reproductibles
  - Les preuves d'audit sont vérifiables, elles s'appuient sur des échantillons d'informations disponibles
  - La confiance dans les conclusions de l'audit est liée à l'utilisation appropriée de l'échantillonnage
- **L'approche basée sur les risques** : une approche d'audit qui considère les risques et les possibilités
  - L'approche basée sur le risque doit significativement influencer sur la planification, la conduite et le rapport d'audit dans le but de s'assurer que les audits ciblent les problématiques importantes pour le client de l'audit

En respectant ces principes, l'audit est un outil efficace et fiable dans la gestion du système qualité en apportant des informations qui peuvent aider un organisme à améliorer ses performances. L'adhésion à ces principes est le prérequis pour considérer que les conclusions d'audit sont pertinentes et suffisantes, ce qui permet d'obtenir des conclusions similaires dans des circonstances équivalentes peu importe l'auditeur.

## 2.2. Les acteurs d'un audit

### 2.2.1. L'auditeur

L'auditeur est la personne qui va mener l'audit. Selon l'étendue et la durée de l'audit, l'équipe d'audit peut être composée d'un ou plusieurs auditeurs mais il n'y aura qu'un seul responsable d'audit. Le responsable d'audit a la charge de constituer son équipe d'audit. Selon la nature et le type d'audit, il peut faire appel à un ou plusieurs experts techniques qui vont pouvoir apporter une expertise ou des connaissances spécifiques.

Le responsable d'audit est le garant du bon déroulement des différentes étapes de l'audit, de sa préparation jusqu'au suivi des actions correctives et préventives mises en place à la suite de l'audit.

Avant de pouvoir réaliser un audit, l'auditeur doit justifier de qualités, connaissances, compétences ou expériences suffisantes pour avoir le droit d'auditer. La formation de l'auditeur

repose sur des programmes de formation spécifique sur des normes qualité par exemple. Ces formations peuvent être délivrées à l'intérieur d'une entreprise pharmaceutique pour former les auditeurs internes mais aussi par des organismes indépendants (cf partie 2.2.3).

### 2.2.2. Les qualités d'un auditeur

Un auditeur se doit de montrer un comportement professionnel pendant toute la conduite d'un audit. Il doit également posséder certaines qualités humaines qui vont faciliter le contact avec les audités lors des entrevues notamment. Par conséquent, un bon auditeur doit être : (16)

- Éthique, c'est-à-dire être honnête, sincère et discret
- Ouvert d'esprit, il a la volonté de considérer les idées ou points de vue différents du sien
- Diplomatique, savoir faire preuve de tact envers les personnes auditées
- Attentif, il observe activement l'environnement matériel, le personnel et les activités
- Compréhensif
- Flexible de façon à pouvoir s'adapter rapidement aux différentes situations qui peuvent se présenter lors d'un audit
- Pragmatique, l'auditeur ne juge que ce qu'il voit : la preuve orale ne suffit pas, il doit évaluer les preuves documentées et objectives de façon indépendante
- Autonome, il est capable d'agir de façon indépendante tout en interagissant avec les autres membres de l'équipe d'audit
- Volontaire, il est capable de prendre des décisions responsables et éthiques même si celles-ci ne sont pas populaires ni favorables aux audités
- Ouvert à l'amélioration, il a la volonté d'apprendre des différentes situations rencontrées
- Sensible à la culture, il est respectueux et observateur de la culture des audités

### 2.2.3. Les compétences d'un auditeur

Un auditeur doit également posséder des connaissances générales sur la conduite d'un audit, il est généralement habilité par un processus interne ou par un organisme extérieur tel que l'ICA (Institut de Certification des Auditeurs) (17). Au cours de sa formation, il va être instruit aux principes d'un audit cités ci-dessus (cf partie 2.1), aux différentes méthodes d'audit, aux normes qualités et aux principales réglementations en vigueur pour le médicament.

Outre ces compétences techniques, l'auditeur doit également être capable de communiquer efficacement à l'oral comme à l'écrit, de collecter les informations à travers les entrevues, l'observation et la revue de la documentation fournie. L'auditeur a également la responsabilité de vérifier la pertinence et l'exactitude des données récoltées, de comprendre les attentes et besoins des différentes parties intéressées c'est-à-dire l'audité et le commanditaire de l'audit.

Le responsable d'audit possède d'autres responsabilités spécifiques à son rôle dans la conduite d'un audit qui sont : (16)

- La planification de l'audit et la répartition des tâches aux membres de l'équipe d'audit
- Le développement et le maintien d'une atmosphère collaborative entre les différents membres de l'équipe d'audit
- La gestion du processus d'audit incluant
  - o L'utilisation judicieuse des ressources récoltées durant l'audit
  - o La garantie du bien-être et la sécurité des membres de l'audit
  - o La prévention et la résolution des situations conflictuelles
- La représentation de l'équipe d'audit lors des différentes communications avec le client de l'audit ou les audités
- La direction de l'équipe d'audit et la formulation des conclusions d'audit
- La préparation et la revue du rapport d'audit

#### 2.2.4. L'audité

Ce terme désigne l'entreprise et les personnes qui vont fournir les informations aux auditeurs et mettre en application les actions correctives à la suite du rapport d'audit si nécessaire. L'interlocuteur va varier selon le champ de l'audit, par exemple lors d'un audit de système de management, l'auditeur va interroger les membres de la direction, pour un audit de processus, l'interlocuteur sera le responsable du processus et de sa mise en place.

Dans le cadre de la sous-traitance pharmaceutique, l'audité est le fournisseur du produit ou service, les interlocuteurs vont varier selon la nature de l'audit. L'auditeur peut appartenir soit à l'entreprise qui sous-traite donc qui commande l'audit ou alors cet audit externe « client » peut être réalisé par un auditeur extérieur à la structure « donneur d'ordre ».

### 2.2.5. Le commanditaire de l'audit

C'est la personne qui demande la réalisation de l'audit, appelée aussi client de l'audit. En cas d'audit interne ou d'audit de certification, c'est le même organisme qui demande l'audit et qui est audité. Pour un audit externe, dans le cas d'un sous-traitant par exemple, le commanditaire de l'audit est le client du sous-traitant.

## 2.3. La planification d'un audit

Les audits à réaliser sont généralement planifiés par la direction, il est courant que cette programmation soit établie une fois par an au cours des revues de direction, ce planning des audits s'appelle programme d'audit. Ces revues analysent la réalisation des audits de l'année passée et leurs conclusions et valident le programme d'audit pour l'année à venir.

Pour les audits externes de sous-traitant, la construction du planning d'audit peut reposer sur une approche basée sur le risque qualité : il s'agira d'auditer en priorité les entreprises sous-traitantes les plus à risque (cf partie 3.).

Nouveauté par rapport aux versions antérieures, la norme ISO 19011 : 2018 présente des lignes directrices pour la gestion d'un programme d'audit (objectifs, élaboration, suivi et revue) et insiste sur l'intérêt essentiel de la construction et de la gestion d'un programme d'audit.

Les 2 objectifs principaux de la construction d'un programme d'audit sont : (11)

- La nécessité d'évaluer les sous-traitants par le biais des audits externes afin de s'assurer du maintien de la qualité définie dans le cahier des charges et de contrôler le niveau de performance de la structure auditée
- La contribution à l'amélioration du système de management de la qualité de l'entreprise via les audits internes, c'est également une exigence réglementaire que l'on retrouve dans les BPF

Afin que les audits soient réalisés de manière efficace et en respectant les délais, le programme d'audit doit inclure certaines informations comme :

- Le périmètre de chaque audit (étendue, limites, localisation)
- Le calendrier de tous les audits (durée, nombre, fréquence)
- Le type d'audit (interne, externe)

- Les critères de l'audit
- La méthode d'audit employée

L'élaboration de cette planification doit tenir compte de plusieurs éléments qui sont la base de la stratégie d'audit d'une entreprise (cf partie 3.) (11) :

- La complexité, l'importance, la similarité et le lieu des activités à auditer
- La revue des précédentes conclusions d'audit interne ou externe
- La revue des résultats des programmes d'audit des années précédentes
- Les problématiques linguistiques, culturelles ou sociales
- Des changements importants chez l'audité (organisationnels par exemple)
- L'occurrence d'évènements négatifs comme des non-conformités, des incidents environnementaux ou de sécurité

## 2.4. La préparation d'un audit

La préparation de l'audit est la première étape du processus d'audit (figure 4) et consiste à mettre au point le plan d'audit (ensemble des activités à auditer, chronologie de l'audit, personnes à rencontrer) et à le notifier aux audités.



Figure 4 - Les étapes de l'audit

### 2.4.1. Déclenchement d'un audit

Les audits sont généralement déclenchés pour l'une des raisons suivantes :

- Réaliser l'évaluation initiale d'un prestataire avant l'élaboration d'un contrat avec le client (audit externe de qualification)
- Vérifier, dans le cadre de l'organisme lui-même, que son propre système qualité satisfait en permanence aux exigences prescrites et qu'il est mis en œuvre (audit interne)
- Vérifier, dans le cadre de relations contractuelles, que le système qualité du sous-traitant satisfait en permanence aux exigences prescrites et mises en œuvre (audit externe de suivi)
- Faire évaluer son propre système qualité par rapport à une norme de système qualité par un organisme indépendant extérieur (audit de certification)
- Évaluer un système, un processus ou un produit à la suite d'un dérive qualité sérieuse (non-conformité chronique, écart majeur lors d'une inspection...), ce cas n'est pas prévu dans le programme d'audit (audit pour cause)

### 2.4.2. Rédaction du plan d'audit

Chaque audit doit être basé sur des objectifs, un champ et des critères définis qui doivent être en adéquation avec le programme d'audit validé annuellement, ce qui inclut entre autres la localisation, les fonctions, les activités et les processus qui vont être audités.

Pour les besoins de la rédaction du plan d'audit, le responsable de l'audit doit revoir la documentation suivante :

- L'organigramme de l'entreprise
- Le manuel qualité de l'entreprise
- Le rapport de l'audit précédent, s'il existe
- Le référentiel réglementaire de l'activité auditée pour mettre à jour ses connaissances et prendre note des éventuels changements récents dans la législation
- Les procédures et modes opératoires relatifs aux processus audités pour un audit de processus

Le cheminement logique derrière cette étape de revue documentaire est de comprendre le fonctionnement du processus ou du système de management de la qualité en place en analysant

les tâches et les phases décrites dans les divers documents. Par la suite, l'auditeur va identifier les risques potentiels par rapport aux exigences spécifiées afin de dégager les documents complémentaires à consulter ou les questions à poser quand il sera sur site.

L'auditeur doit également tenir compte des écarts et points sensibles relevés lors du précédent audit ou inspection, il va ainsi pouvoir évaluer l'évolution de la situation concernant ces différents éléments qui présentent un risque qualité élevé.

Ce plan doit être construit de manière collaborative avec l'audité puis validé par ces derniers et doit contenir les éléments suivants (11) :

- Objectif de l'audit : la raison de l'audit
- Champ de l'audit : ce qu'on va examiner lors de l'audit
- Personnes concernées : noms et fonctions du personnel
- Référentiel utilisé pour l'audit (norme qualité, documents internes à l'entreprise, réglementation)
- Membres de l'équipe de l'audit (noms et compétences)
- L'agenda précis de l'audit (horaires, dates, durée)

Une notification écrite d'audit doit être adressée aux responsables de la structure auditée, suffisamment tôt à l'avance (idéalement 15 jours avant l'audit). De plus l'objet, la date et la durée de l'audit doivent être précisées, ainsi que le nom du responsable de l'audit.

#### 2.4.3. Rédaction d'un guide d'audit

L'objectif durant cette phase est de bâtir un guide d'audit qui va servir de support aux entretiens avec les audités, il peut prendre la forme d'une check-list avec tous les éléments à vérifier, les conditions de conformité et éventuellement les documents à récolter. Cet outil qualité n'est ni obligatoire ni indispensable mais il permet de structurer ses audits et de faire apparaître des mots clés de manière synthétique qui pourront être consultés pendant la conduite d'un audit (18).

Dans le cas d'un audit de qualification de sous-traitant, voici à quoi pourrait ressembler un guide d'audit (tableau 3) mélangeant questions ouvertes et fermées et réclamant certains documents complémentaires non disponibles lors de la phase préparatoire.

Questions	Réponse (Oui/ Non/ Autre)	Commentaires ou documents complémentaires
Décrivez l'organisation générale de votre entreprise (localisation des sites, activités réalisées...)		
Avez-vous été inspecté par les autorités de santé dans les 5 dernières années ? Y-a-t-il eu des écarts majeurs relevés ?		
Pouvez-vous nous fournir votre organigramme ?		
Externalisez-vous une partie de votre activité ? Combien de sous-traitants employez-vous ?		
Pouvez-vous nous fournir les fiches de poste et les CVs des employés ? (Échantillon représentatif)		
Décrivez votre processus de l'activité.		
Pouvez-vous fournir la preuve documentée de la formation de votre personnel pour cette activité ?		
Est-ce que vous avez mis en place un programme de formation initiale et continue ?		
Pouvez-vous fournir les documents qualité (procédures, modes opératoires...) concernant cette activité ? Sont-ils en adéquation avec la réglementation en vigueur ?		

Comment gérez-vous les documents qualité ? (Circuit de rédaction et de révision)		
Est-ce que votre entreprise possède une politique concernant la confidentialité et la protection des données des patients (si applicable) ?		
Quels systèmes informatisés utilisez-vous ? Sont-ils validés ? D'après quel référentiel ?		
Quels sont vos moyens de communication avec le client ?		

Tableau 3 - Exemple d'un guide d'audit pour un audit de qualification

## 2.5. La conduite d'un audit

Avant de décrire la conduite d'un audit, il faut savoir qu'il existe différentes méthodes pour auditer un organisme ou une entreprise (figure 5, issue du Tableau A.1 de la norme ISO 19011 : 2018) (11).

Dans cette thèse, nous avons choisi de détailler la conduite d'un audit sur site en interaction avec les audités, ce qui est le cas le plus courant pour un audit externe dans le cadre d'une sous-traitance pharmaceutique.

Extent of involvement between the auditor and the auditee	Location of the auditor	
	On-site	Remote
<b>Human interaction</b>	Conducting interviews Completing checklists and questionnaires with auditee participation Conducting document review with auditee participation Sampling	Via interactive communication means: — conducting interviews; — observing work performed with remote guide; — completing checklists and questionnaires; — conducting document review with auditee participation.
<b>No human interaction</b>	Conducting document review (e.g. records, data analysis) Observing work performed Conducting on-site visit Completing checklists Sampling (e.g. products)	Conducting document review (e.g. records, data analysis) Observing work performed via surveillance means, considering social and statutory and regulatory requirements Analysing data

Figure 5 - Les différentes méthodes d'audit

### 2.5.1. La réunion d'ouverture

La réunion d'ouverture est importante car c'est le premier contact réel avec les personnes auditées. Elle marque le début de l'audit sur site après les activités de préparation (revue documentaire, rédaction du plan d'audit, préparation des documents de travail), elle est menée par le responsable de l'audit. (19)

Cette étape est essentielle pour préciser le contexte et les modalités de l'audit, mais également pour lever les appréhensions et mettre en confiance les audités.

Cette réunion a 3 buts essentiels :

- Présenter l'équipe d'audit et leur rôle (le responsable d'audit, les auditeurs, les experts techniques, les observateurs éventuels)
- Obtenir la confirmation de l'accord des responsables audités sur le plan d'audit, il s'agit de remettre en place le contexte de l'audit et ses objectifs
- S'assurer que toutes les activités prévues pour être auditées peuvent avoir lieu (notamment que les locaux et le personnel sont disponibles)

Cette réunion prendra des formes différentes suivant la nature de l'audit lui-même (interne/externe). Dans la cadre de l'audit fournisseur, il est courant qu'un cadre formel soit d'usage, notamment parce que l'audit se déroule sur un laps de temps assez court et qu'il va mobiliser des ressources non négligeables chez le sous-traitant.

### 2.5.2. La collecte d'informations

L'audit est réalisé sur la base de référentiels définis lors du plan d'audit, les preuves d'audit et observations sont recueillies lors de la vérification des informations fournies par les audités, pendant les entretiens avec eux ou durant la visite des locaux.

#### 1) La vérification d'information

Cela concerne les documents qui sont en lien avec l'activité auditée, ils peuvent être de diverses natures (manuel qualité, directives internes, procédures, modes opératoires, contrats...).

Les auditeurs ont la charge de vérifier si les documents qualité fournis satisfont les exigences suivantes (annexe 5 – norme ISO 19011 : 2018) :

- Être complet (tout le contenu attendu doit se retrouver dans le document)
- Être exact (le contenu doit être en conformité avec les référentiels réglementaires)
- Être cohérent (le document est uniforme avec le reste de la documentation à laquelle il fait référence)
- Être actuel (le contenu est à jour)

Les auditeurs vont également contrôler que les documents sont connus et appliqués à la fois par les opérationnels et les responsables, que les tâches de chacun sont clairement définies (dans le cas d'une procédure par exemple), qu'ils ont été signés par les personnes concernées, qu'il existe un processus documenté pour la création et la revue d'un document qualité (création, approbation, signature, diffusion, gestion, archivage).

Pour des raisons de temps et de logistique, il n'est pas possible pour une équipe d'audit de revoir l'intégralité de la documentation constituant le système qualité de la structure auditée. Il est donc nécessaire d'analyser un échantillon représentatif des documents à vérifier, le but étant de pouvoir tirer des conclusions les plus fiables possibles suite à l'étude de l'échantillon de documents évalué.

Le risque lors de cette phase d'échantillonnage c'est que l'échantillon considéré ne soit pas représentatif de la qualité globale de la documentation de la structure auditée et par conséquent que cela entraîne une conclusion d'audit biaisée.

C'est la décision du responsable d'audit de choisir la méthode de l'échantillonnage qui peut être basée sur son jugement ou être statistique. L'échantillonnage raisonné donne à l'auditeur la flexibilité d'utiliser son opinion professionnelle pour sélectionner les éléments qui ont le plus besoin d'être testés. L'approche statistique, quant à elle, permet de soutenir des conclusions et des recommandations de manière plus crédible, sa constitution peut s'avérer difficilement compatible avec les contraintes de temps d'un audit. (20)

## 2) Les entretiens avec le personnel

Les entretiens sont un moyen important pour la récolte d'information lors d'un audit. Ils donnent aussi des informations sur la formation du personnel, leurs conditions de travail et leurs connaissances des processus qualité mis en place au sein de leur entreprise.

Le but étant de recueillir des faits, les questions des auditeurs doivent canaliser l'information et amener des explications explicites à un problème précis.

C'est un exercice délicat qui demande de l'adaptabilité dans la façon de communiquer avec l'audité et qui répond à plusieurs règles (annexe 17 de la norme ISO 19011 : 2018) :

- Être respectueux et correct avec l'audité
- Mettre à l'aise l'audité pendant la durée de l'entrevue
- Expliquer la raison de l'entretien
- Choisir le type de questions posées avec soin (ouverte, fermée, directive)
- Synthétiser et revoir le résultat de l'entretien avec l'audité
- Remercier l'audité de sa participation et sa coopération

L'utilisation d'un guide d'audit et la préparation des questions en amont (lors de la phase de préparation de l'audit) peut apporter de l'efficacité grâce à un questionnement clair, précis et ciblé.

### 3) La visite des locaux

La principale règle lors de cette étape est de minimiser les interférences liées à l'audit sur la production de la structure auditée, l'équipe d'audit devra aussi se conformer au règlement qui s'applique sur le site (port des équipements individuels de protection par exemple).

Cette phase revêt un intérêt variable selon la nature de l'entreprise auditée. La visite d'un site de production de médicaments par exemple présente de nombreux objectifs : constater l'état global des locaux (propreté, agencement, état des équipements), la gestion des flux (de matière, de personnes), observer le déroulement d'une opération (application des opérateurs dans la réalisation de leur tâche). Cependant cette étape est de moindre utilité, lors d'un audit chez un prestataire de service où le site ne présente souvent que des bureaux.

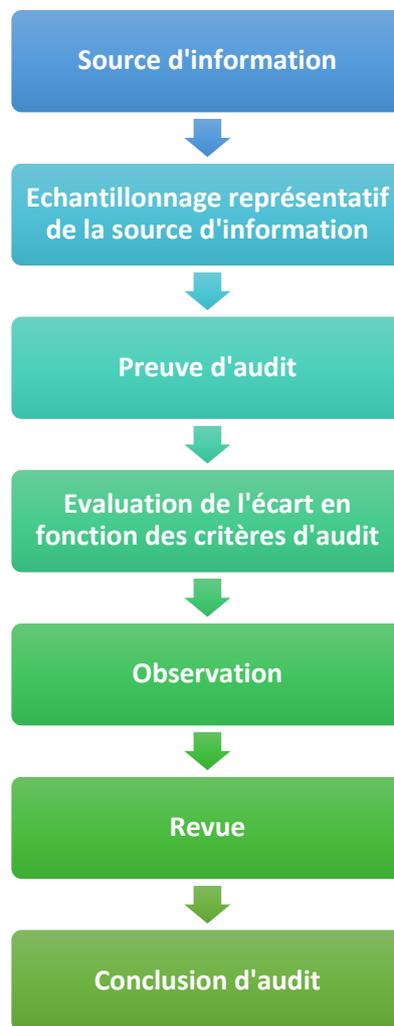
#### 2.5.3. La constatation des non-conformités

La réalisation de l'audit va permettre de mettre en lumière les écarts par rapport aux critères de l'audit qui ont été choisis lors de la rédaction du plan d'audit.

La mise en évidence d'un écart répond à un processus bien précis décrit dans la norme ISO 19011 : 2018 (figure 6). Après récolte de l'information (à travers diverses sources : entrevues, documents, observation des locaux), il faut s'assurer que l'échantillon des informations récupérées est représentatif de la documentation globale de la structure. En effet, ne pouvant contrôler 100% de tous les documents pour des raisons pratiques évidentes, l'auditeur va

chercher à obtenir des informations représentatives de la qualité de tous les autres documents non consultés présents dans le système documentaire de la structure.

L'écart est constaté seulement lorsqu'il est étayé par une preuve d'audit documentée, par une réponse du personnel ou par une observation faite par un auditeur. Tout écart constaté devra être évalué par rapport aux critères de l'audit et faire l'objet d'une déclaration de non-conformité, la conformité est revue avec l'audit pour s'assurer de sa compréhension. La conclusion de l'audit sera le bilan du degré de conformité des différents critères d'audit (conforme ou non) et sur l'efficacité du système de management de la qualité.



*Figure 6 - Processus d'une non-conformité*

Toutes les non-conformités relevées durant l'audit sont enregistrées et peuvent être classées de façon quantitative ou qualitative. Le tableau 4 présente un exemple de classification fréquemment utilisé lors des audits qualité (21).

Écart critique	Non-satisfaction par rapport au référentiel applicable, présentant un risque significatif et inacceptable sur la santé du patient, nécessitant une action corrective urgente et programmée.
Écart majeur	Non-satisfaction d'une exigence du référentiel touchant l'organisation, l'application ou la formalisation du système de management et entraînant un risque avéré de non-respect d'une exigence spécifiée ayant des conséquences sur la santé du patient
Écart mineur	Non-satisfaction d'une exigence du référentiel n'entraînant pas de risque important de non-respect d'une exigence spécifiée et ne compromettant pas l'efficacité ou l'amélioration du système de management.
Point sensible	Ce n'est pas une non-conformité par rapport à une exigence, mais c'est un élément qui tend à devenir d'un écart, il apparait sous la forme d'une remarque formulée par l'auditeur pour attirer l'attention de l'audité.

Tableau 4 - Classification des écarts

Avant la réunion de clôture, les auditeurs vont se rassembler pour réaliser une revue des observations, se mettre d'accord sur les conclusions de l'audit et éventuellement préparer des recommandations afin d'améliorer le système qualité. Cette synthèse permet d'obtenir une conclusion commune et cohérente pour les audités.

#### 2.5.4. La réunion de clôture

Animée par le responsable de l'audit, la réunion sert à présenter les observations (positives ou négatives) ainsi que les conclusions de l'audit basées sur les informations récoltées pendant la réalisation de l'audit. Elle fait le bilan sur le niveau de conformité du système de management de la qualité et sur la mise en œuvre des actions menées à la suite d'un précédent audit. (22)

Tous les acteurs de l'audit sont présents : les responsables de la structure auditée, l'équipe d'audit et si besoin le commanditaire de l'audit.

Des solutions pour améliorer le système de management peuvent être proposées par les auditeurs, mais ce n'est pas une obligation, même si cela entre dans une démarche pédagogique qui est fortement recommandée.

Le responsable de l'audit peut donner des informations sur les prochaines étapes d'après-audit, comme la rédaction et la diffusion du rapport d'audit ou la mise en place d'actions correctives et préventives (CAPA).

## 2.6. Le rapport d'audit

C'est un rapport complet et précis qui est adressé au responsable de l'activité auditée ou de l'organisme audité. Cette phase comprend 2 étapes : la rédaction du rapport écrit, puis sa diffusion aux personnes concernées.

### 2.6.1. La rédaction du rapport d'audit

Le rapport doit rappeler les paramètres utilisés notamment les objectifs et les critères de l'audit. Il doit refléter l'esprit et le contenu de l'audit et rester cohérent avec les conclusions présentées lors de la réunion de clôture en reprenant les observations et conclusions réalisées lors de l'audit. Le document va formuler de façon claire chaque écart et sa classification associée (tableau 4). Il peut y figurer aussi les points forts valorisant les bonnes pratiques réalisées par la structure auditée.

C'est le responsable d'audit qui prend en charge cette tâche en collaboration avec les autres auditeurs. Il devra faire figurer les éléments permettant d'identifier l'audit, à savoir :

- Le domaine audité et le périmètre de l'audit
- La date et le lieu de l'audit
- La structure auditée (département si audit interne, entreprise si audit externe)
- Le référentiel utilisé lors de l'audit
- La composition de l'équipe d'audit
- La liste des personnes auditées
- La date d'émission du rapport

La conclusion du rapport d'audit va délivrer un constat sur le degré de conformité du système audité par rapport au référentiel utilisé. Une fois le rapport approuvé en interne (classification

des non-conformités, conclusions d'audit), celui-ci est envoyé aux audités dans les délais fixés au préalable.

Avant de diffuser un rapport d'audit, le responsable de la structure auditée doit approuver son contenu.

### 2.6.2. La diffusion du rapport d'audit

Selon le type d'audit, il va y avoir plusieurs circuits de diffusion. Lors d'un audit de sous-traitant, le rapport sera transmis à la structure auditée ainsi qu'aux responsables qui gèrent les audits dans la société qui a commandité l'audit. Pour un audit interne, selon la confidentialité des données contenues dans le rapport, la diffusion peut toucher les responsables de l'activité auditée, le responsable qualité, le personnel audité.

## 2.7. Le suivi de l'audit

A la suite de la diffusion du rapport d'audit, les audités prennent connaissance de tous les écarts et points sensibles relevés par l'équipe d'audit. Le responsable qualité de la structure auditée va rechercher la cause racine des non-conformités avec l'aide des personnes qui participent à cette activité. Pour ce faire, il peut utiliser plusieurs outils de gestion de la qualité à sa disposition notamment la méthode des 5 pourquoi. C'est un outil qui permet de trouver la cause véritable de chaque défaillance constatée en posant 5 fois la question « pourquoi ? ».

Une fois la cause première identifiée pour chaque écart, le responsable qualité de la structure auditée va élaborer un plan d'actions correctives (qui visent à éliminer la cause d'une non-conformité) et des actions préventives (qui visent à éliminer la cause d'une future non-conformité) à mettre en œuvre selon un calendrier précis. Ce plan doit être validé par le responsable de l'audit avant la mise en place effective des CAPA. La validation du plan d'actions marque la clôture de l'audit.

Il relève ensuite de la responsabilité de l'auditeur de s'assurer que l'implémentation de ces actions se déroulent correctement et respectent les délais annoncés dans le plan d'action.

## 2.8. Les particularités d'un audit de sous-traitant

L'audit externe de seconde partie chez un sous-traitant comporte quelques particularités que nous allons exposer dans cette partie (23).

Un audit de sous-traitant peut avoir lieu pour plusieurs raisons. Il peut être :

- un audit de qualification en amont de la signature du contrat afin de s'assurer que le sous-traitant répond aux exigences du potentiel client en terme de management de la qualité, et afin d'avoir des garanties sur les capacités du sous-traitant
  - Les points de vigilance sont les moyens techniques et organisationnels, les processus et le système qualité en place
- un audit de suivi assuré par le client dans le cadre du contrat de sous-traitance afin de contrôler que le management de la qualité est maintenu aux exigences fixées
  - Le point de focalisation est le processus de la réalisation de l'activité sous-traitée

Dans le cas d'un nouveau sous-traitant, l'observation des pratiques, des comportements, des locaux durant l'audit sur place est essentielle car elle va pouvoir renforcer ou non la confiance que le client peut mettre dans cette société de sous-traitance. L'instauration d'une relation de confiance entre le donneur d'ordre et le sous-traitant est cruciale, c'est le ciment qui va lier les deux parties et qui va permettre des bonnes relations de travail qui vont impacter la qualité finale des livrables (produit ou service).

Le but d'un audit de sous-traitant est de définir, si nécessaire, un plan d'actions préventives afin de limiter les conséquences sur la qualité des livrables. Afin de contrôler à distance la mise en place de ces actions et de constater leur conséquence, il peut être intéressant de définir plusieurs indicateurs de performance comme :

- Le nombre de non-conformités par rapport au nombre de livrables
- Le nombre de livraison hors-délais par rapport au nombre total de livraison
- Le nombre d'écarts au cahier des charges par rapport au nombre de livrables

Les contrôles qualité lors de la réception des produits délivrés par le sous-traitant ne suffisent pas tout le temps pour maîtriser la relation entre le client et le sous-traitant. C'est pourquoi, il convient d'instaurer une évaluation du risque qualité pour chaque société afin de les classer selon leur degré de risque qualité (cf partie 3).

### 3. Cas pratique : outil de gestion du risque qualité des sous-traitants au sein d'un grand groupe pharmaceutique

La gestion de la qualité des activités externalisées repose sur l'implémentation du concept de gestion du risque qualité. La ligne directrice ICH Q9 présente dans les BPF fournit les principes de gestion du risque qualité pouvant s'appliquer aux différents aspects de l'industrie pharmaceutique notamment la gestion des sous-traitants. En effet la gestion du risque qualité est une partie importante d'un système de qualité pharmaceutique efficace.

#### 3.1. Approche basée sur la gestion des risques

Selon le guide ICH Q9, deux grands principes régissent la gestion du risque qualité : (24)

- L'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré

Cette ligne directrice propose un modèle de gestion risque qualité via le diagramme présenté ci-dessous (figure 7) qui expose les différentes phases qui constituent le processus.

L'appréciation du risque est la première phase du processus qui consiste en l'identification des dangers, l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers. Cette étape commence toujours par une description très précise du problème ou de la question liée au risque, une fois ce risque bien défini, l'outil de gestion du risque qualité sera plus facile à mettre en place. Le résultat d'une évaluation des risques peut être quantitative ou qualitative.

La seconde phase du processus consiste à maîtriser les risques identifiés précédemment. L'objectif de cette étape est de ramener le risque à un niveau acceptable, la stratégie de maîtrise des risques peut comprendre des mesures pour diminuer la gravité, diminuer la probabilité ou pour améliorer la détectabilité des dangers.

La dernière étape est la revue du risque, les résultats de ce processus sont vérifiés pour prendre en compte les nouvelles connaissances et expériences.

Une fois le processus de gestion du risque qualité initié, il continuera à être utilisé pour tous les évènements qui pourraient avoir un impact sur la décision initiale.

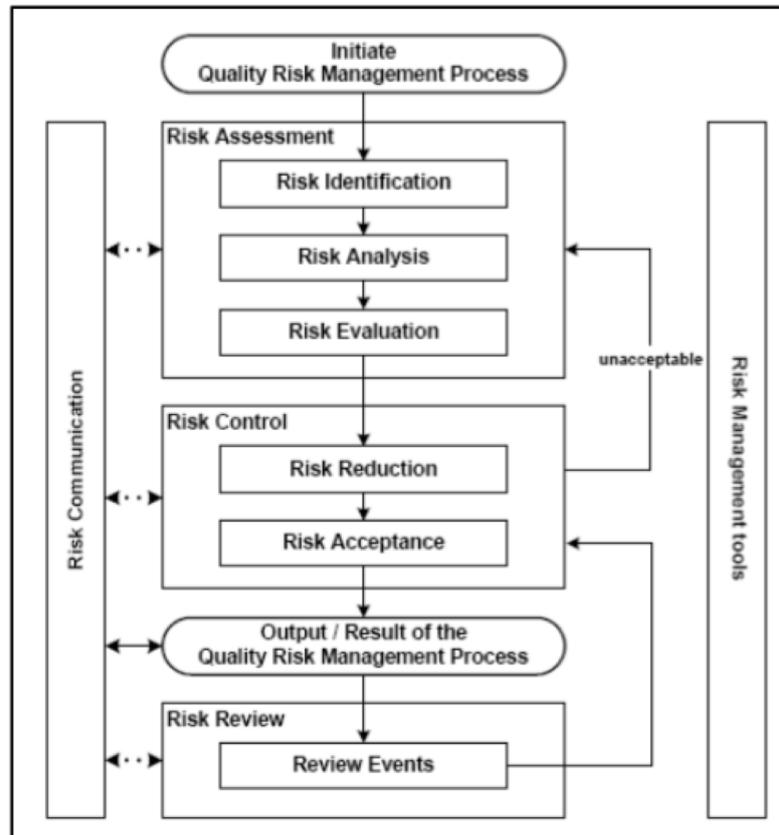


Figure 7 - Modèle de processus de gestion de la qualité selon ICH Q9

Pour faciliter le travail des industriels dans l'évaluation et la maîtrise du risque, il existe de nombreux outils qualité dont l'un des plus utilisés : l'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC).

C'est une méthode d'analyse prévisionnelle de la fiabilité qui permet de recenser les modes de défaillances potentielles dont les conséquences affectent le bon fonctionnement du processus étudié, puis d'estimer les risques liés à l'apparition de ces défaillances, afin d'engager les actions correctives ou préventives à apporter lors de la conception, de la réalisation ou de l'exploitation du processus. (25)

L'AMDEC permet une cotation du risque afin de pouvoir les classer du plus critique au moins critique pour pouvoir prioriser les actions correctives à mettre en place. Afin d'évaluer le risque, trois facteurs sont pris en compte :

- La gravité du risque, plus le risque est potentiellement grave, plus le score sera élevé

- L'occurrence du risque, la fréquence de rencontre de ce risque détermine le score (récurrent, fréquent, aléatoire ou inexistant)
- La probabilité de non détection du risque : moins le risque est détectable, plus le score est élevé

Pour obtenir la note finale, il faut multiplier les scores des trois facteurs et déterminer des seuils à partir desquels on classe le risque comme mineur, majeur ou critique.

Dans notre étude, c'est la fréquence d'audit des sous-traitants qui va reposer sur le niveau de risque qualité déterminé par le biais d'un processus de gestion du risque qualité.

L'annexe 2 de la ligne directrice ICH Q9 propose plusieurs critères qui peuvent être utilisés lors de l'établissement d'une fréquence pour les audits internes ou externes :

- Le suivi des exigences réglementaires existantes
- Le statut de conformité globale et l'historique de l'entreprise
- La robustesse de la gestion du risque qualité menée par l'entreprise
- La complexité du site
- La complexité de l'activité proposée
- Le nombre et l'importance des dommages
- Les résultats des audits ou inspections précédentes
- Les changements substantiels intervenus en matière de locaux, d'équipements, de procédés ou de personnel clé
- L'expérience en matière de fabrication d'un médicament
- Les résultats des contrôles effectués par des laboratoires de contrôle officiels

Plusieurs de ces éléments ont été retenus lors de l'analyse de risque de l'outil, utilisé pour déterminer la fréquence d'audit des sous-traitants utilisés dans un laboratoire pharmaceutique d'importance internationale.

### 3.2. Approche processus

L'approche processus est une autre façon d'appréhender la qualité dans les entreprises, elle n'est pas incompatible avec une approche basée sur la gestion du risque qualité. L'approche processus s'appuie sur une identification systématique et un management des processus et de

leurs interactions de manière à obtenir les résultats prévus conformément à la politique qualité et à l'orientation stratégique de l'organisme.

L'approche processus intègre le cycle PDCA (Plan-Do-Check-Act) aussi appelé roue de Deming (figure 8) (26), elle est définie dans la norme ISO 9001 : 2015 ainsi que dans les BPF.

L'application de l'approche processus dans le cadre d'un système de management de la qualité permet (7):

- La compréhension et la satisfaction en permanence des exigences
- La prise en compte des processus
- L'obtention d'une performance effective des processus
- L'amélioration continue des processus sur la base d'une évaluation de données et d'informations.



*Figure 8 - La roue de Deming*

Le cycle PDCA ou d'amélioration continue se décompose en 4 grandes étapes :

- Planifier : établir les objectifs du système et ses processus ainsi que les ressources nécessaires pour fournir des résultats correspondant aux exigences du client, cette étape comporte aussi l'attribution des responsabilités au personnel pour chaque processus
- Réaliser : mettre en application ce qui a été prévu lors de la première phase

- Vérifier : évaluer les processus et les modifications mis en œuvre et les comparer aux objectifs et aux exigences (par exemple le contrôle de l'activité du sous-traitant). Cette étape peut revêtir différentes formes : les audits, les inspections, les indicateurs de performance...
- Agir : mettre en place les actions nécessaires pour améliorer les processus identifiés comme perfectibles (CAPA)

Cette roue d'amélioration continue est au cœur d'un système de management de la qualité d'une entreprise. C'est une boucle qui se répète infiniment afin de viser l'excellence dans l'assurance de la qualité.

### 3.3. Description de l'outil

#### 3.3.1. Contexte

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique a recours à la sous-traitance, cela implique de nombreuses responsabilités (cf partie 1.5.1) pour le sous-traitant et le donneur d'ordre. Afin de garantir un système de qualité pharmaceutique, le donneur d'ordre doit s'assurer, du fait de sa responsabilité finale, de la mise en place des processus nécessaires au contrôle des activités externalisées. Parmi les processus de suivi de la qualité de la sous-traitance, il convient de « surveiller et examiner la performance du contractant et la qualité des composants achetés au fournisseur. Identifier et mettre en œuvre toute amélioration qui serait nécessaire ». (6)

Il s'agit bien des activités d'audit dont il est question. Cependant, pour un groupe pharmaceutique international, les sous-traitants se comptent par centaine, voire par milliers. Par conséquent, il est difficile financièrement et humainement d'auditer toutes ces entreprises une fois par an. De plus ce n'est pas un requis réglementaire. C'est pourquoi, il faut élaborer un programme d'audit réévalué tous les ans et basé sur la gestion du risque qualité.

L'approche basée sur la gestion des risques permet à un organisme de déterminer les facteurs susceptibles de provoquer un écart de ses processus et de son système de management de la qualité par rapport aux résultats attendus, de mettre en place une maîtrise préventive afin de limiter les effets négatifs et d'exploiter au mieux les opportunités lorsqu'elles se présentent.

Seront audités de façon prioritaire les sous-traitants auxquels est attribué le niveau de risque qualité le plus élevé et le niveau de performance le plus faible selon plusieurs critères.

### 3.3.2. Fonctionnement

C'est un outil informatique de tableur basé sur une analyse de risque qui repose sur la gestion de risque qualité définie dans l'ICH Q9. Dans notre cas, on évalue plusieurs critères liés à l'entreprise sous-traitante afin de déterminer son niveau de risque qualité, notamment :

- L'expérience du sous-traitant et la robustesse de son système qualité
- Les résultats de l'audit de qualification réalisé avant la signature du contrat
- La mise en place d'outils qualité permettant de surveiller l'activité sous-traitée (des indicateurs de performance par exemple)
- L'impact de l'activité sous-traitée sur le processus global mené dans l'entreprise donneuse d'ordre
- Le nombre d'activités sous-traitées chez un même sous-traitant
- L'impact des systèmes informatisés utilisés par le sous-traitant sur l'activité
- Les changements survenus par rapport à la dernière évaluation (en termes de processus, de système ou d'organisation)
- Les résultats d'audit ou d'inspection les plus récents
- La gestion des CAPAs au sein de l'entreprise sous-traitante

A l'instar de la méthode AMDEC, on cote les 9 critères définis ci-dessus selon 3 niveaux de risque classés comme faible, moyen ou élevé (tableau 5).

Critères	Risque qualité faible	Risque qualité moyen	Risque qualité élevé
Expérience du sous-traitant	Système qualité robuste (standards qualité en place)	Système qualité robuste mais amélioration à mettre en place	Manque de robustesse du système qualité
Résultat de l'audit de qualification	Audit satisfaisant (pas de non-conformité)	Audit pas totalement satisfaisant : plusieurs écarts	Audit non satisfaisant : CAPA à mettre en place

Mise en place d'outils qualité	Surveillance qualité opérationnelle et satisfaisante	Surveillance qualité en place mais insuffisante	Pas de surveillance qualité en place
Impact de l'activité sur le processus	Inexistant	Potentiel	Constaté
Nombre d'activités sous-traitées	1 seule activité	2 à 3 activités différentes assurées par le même sous-traitant	Plus de 3 activités réalisées par le même sous-traitant
Impact des systèmes informatisés sur l'activité	Mineur	Majeur	Critique
Changements récents chez le sous-traitant	Aucun changement significatif	Changement significatif non prévu dans le contrat initial	Changement significatif ayant un impact critique (fusion avec une autre entreprise)
Derniers résultats d'audit ou inspection	Moins de 2 écarts majeurs	Entre 3 et 5 écarts majeurs	1 écart critique ou plus de 6 écarts majeurs
Gestion des CAPA	Pas de CAPA ou CAPA clôturées dans les délais fixés	CAPA en cours d'implémentation et non clôturés	CAPA non mis en place dans les délais imposés

Tableau 5 – Matrice des critères et des risques

Ainsi pour chaque sous-traitant utilisé au sein de l'entreprise donneuse d'ordre, on va assigner à chaque critère un niveau de risque correspondant.

A chaque niveau de risque, on choisit d'attribuer un score :

- risque faible : 1
- risque modéré : 9
- risque élevé : 18

De cette façon, plus l'évaluation d'un sous-traitant comprendra des critères avec un niveau de risque élevé, plus le score du sous-traitant sera élevé. En effet, pour l'évaluation finale, il faut additionner toutes les cotations afin d'obtenir un score global qui va refléter le niveau de confiance que le groupe pharmaceutique peut avoir pour chaque société sur l'activité sous-traitée considérée. Cette note générale va être comparée aux seuils de criticité (tableau 6) définis en interne auxquels est associée une fréquence d'audit.

Risque de l'activité sous-traitée	Score	Fréquence d'audit
Mineur	< 40	Pas d'audit recommandé immédiatement
Modéré	Entre 40 et 70	A auditer dans les 3 prochaines années
Majeur	> 70	A auditer impérativement cette année

Tableau 6 - Grille score/fréquence d'audit

L'outil va ainsi fournir, pour chaque sous-traitant évalué, une fréquence d'audit et cela pour tous les sous-traitants évalués afin d'obtenir sur un même document une synthèse des fréquences d'audit pour toutes les activités externalisées.

### 3.3.3. Utilisation

L'outil précédemment présentée va ainsi servir de base de réflexion pour la construction du programme d'audit annuel. En effet l'outil fournit seulement des recommandations pour la fréquence d'audit des sous-traitants. Il ne remplace ou ne supplante pas la décision du

responsable qualité qui va s'appuyer sur cet outil et l'adapter selon d'autres éléments à prendre en compte, comme les ressources humaines (compétences et disponibilité des auditeurs), la disponibilité des audités ou des résultats significatifs d'une inspection reçus postérieurement à l'analyse de risque.

L'outil est complété par le responsable qualité de la sous-traitance chaque fin d'année pour l'année suivante, afin de réviser les critères qui peuvent évoluer au cours du temps de façon à toujours auditer en priorité les sous-traitants à risque et à réévaluer les sous-traitants à faible risque qualité. A noter qu'au bout d'un maximum de 5 années, une entreprise sous-traitante devra être auditée même si l'outil considère cette dernière comme toujours à faible risque qualité.

### 3.3.4. Exemple

Le tableau ci-dessous (tableau 7) correspond à un exemple d'évaluation d'un sous-traitant pour une activité donnée. La cotation doit évidemment être justifiée de manière objective et documentée. Dans notre exemple, l'entreprise a obtenu le score de 74 ce qui est supérieur au seuil de risque qualité élevé défini ci-dessus (tableau 6).

Cette entreprise représente un risque qualité élevé et nécessite la conduite d'un audit dans l'année à venir et devra figurer dans le programme d'audit de l'entreprise donneuse d'ordre.

Critères d'évaluation	Score
Expérience du sous-traitant	9
Résultat de la qualification	1
Mise en place d'outils qualité	9
Impact de l'activité	18
Nombre d'activités sous-traitées	1

Impact des systèmes informatisés sur l'activité	9
Changements récents chez le sous-traitant	9
Derniers résultats d'audit ou inspection	18
Total	74

Tableau 7 - Exemple d'utilisation de l'outil

### 3.3.5. Limites

L'utilisation d'une approche basée sur les risques pour la planification des audits est fortement recommandée cependant le processus peut être critiqué sur plusieurs éléments et notamment au cours des différentes phases décrites précédemment (partie 3.1).

Lors de la conception de l'outil, 9 critères ont été sélectionnés afin de tenir compte de la diversité des activités sous-traitées et d'évaluer avec le même outil un prestataire de service et un façonnier. Toutefois d'autres facteurs permettent d'évaluer la fiabilité et la qualité des sociétés de sous-traitance mais n'ont pas été retenus.

La cotation de ces critères peut être aussi questionnée car cette mission est réalisée manuellement par le responsable qualité qui va effectuer une appréciation selon son propre jugement qui peut varier d'une personne à une autre.

L'analyse de risque, en elle-même, peut également être remise en question : notamment la pondération des critères, la valeur des différents seuils de criticité, le nombre de facteurs pris en compte, les différentes fréquences d'audit.

La plupart des décisions prises lors de la conception de ce système informatisé sont fondées sur l'expérience des experts techniques et leur connaissance scientifique du milieu de la sous-traitance pharmaceutique. L'outil reste perfectible et dans un objectif d'amélioration continue, il est amené à évoluer au cours du temps.

### 3.3.6. Méthodes alternatives de maîtrise du risque

Une méthode de cotation comparable à l'AMDEC a été utilisée dans ce projet (tableau 5) mais d'autres méthodes peuvent être employées pour la gestion du risque : (24)

- L'arbre des défaillances (FTA) est une approche qui prend en compte les défaillances d'un système en identifiant leurs causes, c'est un outil efficace pour évaluer l'impact de facteurs multiples sur un problème donné. Les résultats sont représentés par des pictogrammes sous la forme d'un arbre. Cette méthode est principalement utilisée pour enquêter sur des réclamations ou des dérives et mettre en évidence la cause principale.
- L'analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP) est un outil proactif et préventif destiné à garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit. Il s'agit d'une approche structurée qui applique des principes techniques et scientifiques à l'analyse, l'évaluation, la prévention et la maîtrise du risque dès la conception, au développement, à la production et à l'utilisation de produits. Cet outil est utilisé pour gérer les risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique.
- L'analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP) part de l'hypothèse que les risques proviennent de dérives lors de la conception ou la conduite des processus, c'est une technique de « brainstorming » visant à identifier des dangers à l'aide de mots-clés. Ce processus est appliqué aux procédés de fabrication ainsi qu'aux fournisseurs, aux équipements et aux locaux.
- L'analyse préliminaire des risques (PHA) est un outil basé sur l'expérience et la connaissance d'un risque ou d'une non-conformité. Il est employé d'une part pour identifier des dangers, des situations de risque ou des événements susceptibles de générer des dommages et d'autre part pour estimer leur probabilité d'apparition. Il peut être utilisé dans le cadre de la conception de locaux, de procédés ou de produits ou pour évaluer les différents types de dangers liés à un type de produit, une classe de produits ou à un produit particulier.

### 3.4. Validation informatique de l'outil

Avant de pouvoir utiliser un outil informatique dans le secteur pharmaceutique, ce dernier doit subir un processus de validation qui est régi par plusieurs directives et réglementations. En effet, l'annexe 11 des BPF (Systèmes informatisés) exige que « lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit,

de la maîtrise du processus ou de l'assurance de la qualité. Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus ». La validation permet de prouver que le procédé automatisé est maîtrisé et que sa qualité reste constante.

### 3.4.1. Principaux documents de référence

#### 1) Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexe 11

L'annexe 11 des BPF est le seul document réglementaire qui est opposable dans l'industrie pharmaceutique en France concernant les systèmes informatisés.

Le document décrit les éléments essentiels à maîtriser pour mener à bien un processus de validation de système informatisé en insistant sur la documentation à fournir notamment en cas d'audit ou d'inspection. Une fois validé, le système informatisé doit être maintenu dans un état validé et doit faire l'objet d'une évaluation afin de s'assurer qu'il reste conforme aux BPF.

Le document fait référence à plusieurs points à respecter lors de la mise en place d'un système informatisé et sa validation : la gestion du risque, la formation du personnel, la sous-traitance, la sécurité des données, le stockage des données, la traçabilité des modifications, l'évaluation périodique, la gestion des incidents, les signatures informatiques, la libération des lots, la continuité opérationnelle et l'archivage.

#### 2) Le 21 CFR Part 11

Le texte « 21 CFR part 11 » développé par l'agence américaine de la santé (Food and Drug Agency) à l'attention des industries agroalimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques est une réglementation applicable à tout industriel qui veut commercialiser ses produits aux USA. C'est donc une réglementation opposable pour un laboratoire d'ampleur internationale.

Le document précise les exigences des autorités américaines peuvent avoir concernant les enregistrements électroniques et les signatures électroniques. C'est la continuité des exigences envers les documents papier appliquées aux fichiers électroniques.

Le texte met aussi en lumière la notion de pistes pour audit ou « audit trails » dont l'objectif est de conserver la trace de toute action ou modification appliquées sur les données, ce qui doit garantir l'authenticité, la validité, la fiabilité et la confidentialité des données. Ces données peuvent se révéler très utiles notamment en cas d'audit ou d'inspection.

La FDA définit la validation d'un système informatisé comme « l'établissement d'une preuve documentée qui apporte un degré élevé d'assurance qu'un processus spécifique produira de façon constante un produit conforme à ses spécifications et ses attributs de qualité prédéterminés. » (27)

### 3) GAMP 5

Les bonnes pratiques de fabrication automatisée (Good Automated Manufacturing Practice) ou GAMP, est un ensemble de directives qui tente d'apporter des recommandations aux acteurs du secteur de la santé afin de satisfaire de la manière la plus efficace aux exigences de conformité réglementaire notamment pour la validation des systèmes informatisés.

Le document y développe notamment 5 principes clé :

- La compréhension du produit et du processus
- Une approche basée sur un cycle de vie du système informatisé intégrée au système de management de la qualité
- L'évolution des activités du cycle de vie
- La gestion scientifique des risques qualité
- La valorisation de l'implication du sous-traitant

#### 3.4.2. Les différentes étapes de la validation d'un système informatisé

Le système informatisé décrit précédemment (cf partie 3.3) a été validé selon les procédures internes. L'outil reste un fichier de tableur avec des formules d'où la décision de procéder à une validation pragmatique basée sur le risque tout en respectant les réglementations applicables.

Ce cas de figure est décrit dans l'annexe 11 des BPF : « En ce qui concerne la validation de systèmes informatisés sur mesure ou personnalisés, un processus doit être mis en place afin de garantir une évaluation formelle et des retours d'information sur la qualité et les mesures de performance, et ce, pour toutes les étapes du cycle de vie du système. »(6)

La validation est l'une des étapes dans le cycle de vie d'un système informatisé (figure 9).

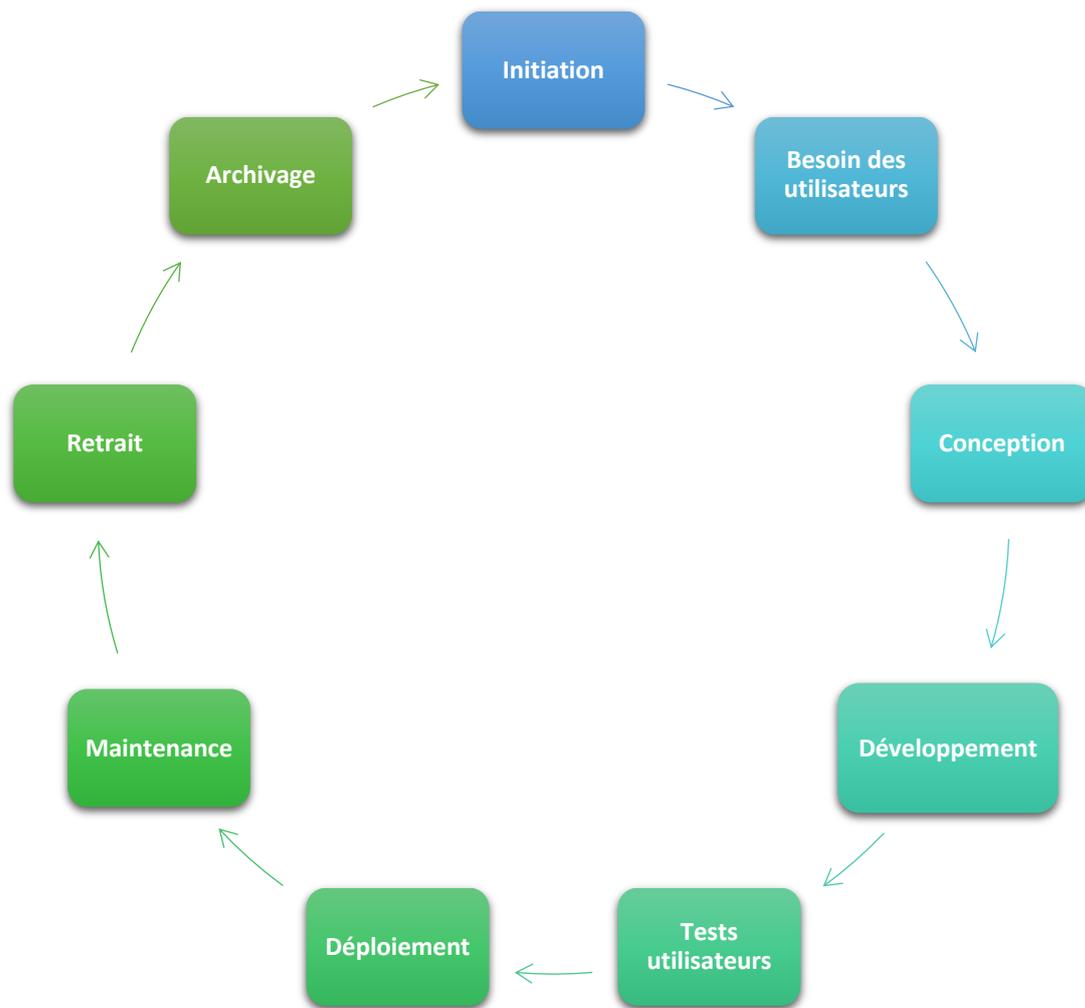


Figure 9 - Cycle de vie d'un système informatisé

### 1) Phase pré validation

Plusieurs étapes précèdent la validation informatique. Ces étapes sont essentielles, car la bonne compréhension des attentes des utilisateurs va permettre de développer un outil qui va correspondre à leurs besoins exprimés. La conception, puis le développement du système informatisé sont la traduction des besoins utilisateurs en spécifications fonctionnelles. Une fois le système dans sa version finale, les étapes de validation vont pouvoir commencer.

### 2) Analyse de risque et plan de validation

C'est lors de cette étape que l'on va définir une stratégie de validation, qui implique une méthodologie précise définie dans les procédures internes de l'entreprise.

Une analyse de risque a été conduite pour déterminer l'impact de l'outil sur 3 critères primordiaux : la qualité du produit, l'intégrité des données et la santé du patient. La criticité de l'outil est classée comme mineure, car il n'a pas d'impact direct sur ces facteurs.

L'analyse de risque permet de justifier la stratégie de validation mais elle sert aussi à prévoir les risques potentiels rencontrés par le système.

Le plan de validation est un document qui contient les objectifs de la validation ainsi qu'une description fonctionnelle et technique de l'outil. Il rassemble aussi de multiples informations dont :

- La planification de la validation
- La documentation à produire
- La méthode de validation choisie justifiée par une analyse de risque
- Le personnel impliqué
- Les responsabilités de chacun
- La description des tests à effectuer
- Les instructions relatives à la gestion et la maintenance de l'outil
- Les conditions de validation

### 3) Phase de test ou qualification

Cette phase se déroule en 3 étapes majeures :

- La qualification d'installation (QI) permet d'apporter la preuve que le matériel informatique et le logiciel sont installés conformément aux spécifications définies. Cette phase n'est pas nécessaire dans notre cas car l'outil est un fichier de tableur déjà installé sur tous les postes de travail de la société
- La qualification opérationnelle (QO) permet d'apporter la preuve que le logiciel installé permet d'exécuter les fonctions prévues par les spécifications fonctionnelles fixées lors de la phase de conception. Cette phase va permettre de contrôler les aspects de sécurité et de vérifier que les éléments structuraux du système sont robustes (macros, calculs, multiples itérations). Cette étape se déroule en 3 temps. Des protocoles de tests qui définissent chaque étape des tests, ainsi que leurs critères d'acceptation, vont d'abord être rédigés. Ces tests vont ensuite être réalisés par les responsables de la validation.

Enfin le rapport de qualification opérationnelle va résumer le résultat de chaque test et de son acceptation ou non.

- La qualification de performance (QP) permet d'apporter la preuve que le logiciel fonctionne dans des conditions réelles d'utilisation et qu'il donne les résultats attendus. Cette phase comporte également des tests qui vont cette fois être réalisés par les utilisateurs.

Si au cours des tests, des anomalies se révèlent, il faut les prendre en compte. Selon la gravité de celles-ci, il peut être nécessaire de modifier l'outil lui-même puis de réaliser de nouveaux tests afin d'obtenir une validation totale de tous les tests. Ces tests vont fournir un haut degré d'assurance documentée sur le système qui doit répondre à la demande avant sa mise en service.

#### 4) Rapport de validation

Le rapport de validation est la dernière étape de la validation d'un système informatisé. Ce document qui fait la synthèse des éléments suivants :

- Le système et son statut actuel
- Le processus de validation utilisé
- Le résultat global des activités de validation (notamment le résultat des qualifications)

Il livre une conclusion sur le statut de validation du système et sur la qualité de celui-ci qui doit être conforme aux exigences fixées.

Ce rapport fournit la décision finale sur la libération de l'outil dans l'environnement de production. Si les tests sont concluants, le système est déployé.

#### 5) Phase post validation

Une fois l'outil déployé, il convient de fournir la formation nécessaire au personnel concerné afin qu'il puisse maîtriser toutes les fonctionnalités du système. La formation est un processus continu qui doit s'adresser à chaque employé.

Il faut aussi veiller au bon fonctionnement de l'outil dans la durée c'est-à-dire prendre en charge les éventuels incidents et garantir un support envers les opérationnels. Il s'agit de maintenir le système opérationnel et fonctionnel tout au long de la durée de son utilisation par l'entreprise.

En cas de changement effectué sur le système pour améliorer une de ses fonctionnalités par exemple, il convient de s'assurer qu'il n'y a pas de conséquence sur le statut de validation de l'outil : c'est la maîtrise des modifications (change control).

Il faut également réaliser des sauvegardes périodiques pour assurer une reprise efficace en cas de panne du système et une continuité opérationnelle.

## Conclusion

Cette thèse avait pour objectif de présenter l'activité d'audit et ses différents aspects et les particularités liées à un contexte de sous-traitance pharmaceutique.

L'audit est un outil qualité s'inscrivant au cœur d'un système de management de la qualité, il contribue à l'amélioration continue de l'entreprise. C'est l'étape de « Check » de la roue de Deming. Cet exercice est profitable à tous les acteurs impliqués : du commanditaire qui va augmenter sa confiance envers une société, à l'audité qui va pouvoir améliorer son système de qualité, en passant par l'auditeur qui va perfectionner sa pratique.

L'auditeur possède une fonction particulière qui requiert à la fois des compétences techniques et des qualités personnelles très spécifiques. De plus il doit à tout instant respecter les principes de déontologie qui régissent un audit qualité.

Il est capital de comprendre la construction d'un audit et son rôle dans un système de management de la qualité pour se rendre compte de son importance dans les relations de sous-traitance. En effet, c'est la principale voie de contrôle pour le donneur d'ordre de s'assurer que la qualité exigée lors de la signature du contrat est bien respectée.

La planification de ces audits est une étape cruciale dans cette relation contractuelle puisqu'elle permet à une entreprise pharmaceutique de surveiller ses sous-traitants par le moyen d'une approche basée sur le risque qualité. Cette phase essentielle est illustrée au moyen d'un outil présenté, utilisé et validé au cours de mon expérience dans l'industrie pharmaceutique.

Néanmoins, il existe d'autres moyens de contrôle d'un sous-traitant utilisés chez les industriels de la santé. Nous pouvons citer notamment le suivi des indicateurs de performance, les analyses de tendance des écarts constatés lors des audits ou encore les résultats d'inspection des autorités de santé.

L'élément clé dans une relation de sous-traitance reste la construction progressive d'une confiance réciproque entre le donneur d'ordre et le sous-traitant. L'audit n'est qu'un instrument qui va permettre d'atteindre cet objectif.

## Bibliographie

1. Le médicament - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament>
2. Norme ISO 9000 - Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire (2015).
3. Référentiel [Internet]. Qualité performance. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.qualiteperformance.org/lexique/referentiel>
4. Quelle est la différence entre normalisation et réglementation ? [Internet]. AFNOR Normalisation. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <https://normalisation.afnor.org/foire-aux-questions/difference-entre-normalisation-reglementation/>
5. Bonah C. L'affaire du Stalinon et ses conséquences réglementaires. La revue du praticien ; 2007 [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: [http://solr.gmsante.fr/RDP/2007/13/RDP\\_2007\\_13\\_1501.pdf](http://solr.gmsante.fr/RDP/2007/13/RDP_2007_13_1501.pdf)
6. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/>
7. Norme ISO 9001 - Systèmes de management de la qualité - Exigences (2015).
8. L'ISO 19011 vs 2018 Lignes directrices pour l'audit des Systèmes de Management [Internet]. PREISO. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.preisofrance.fr/detailsl+iso+19011+vs+2018+lignes+directrices+pour+l+audit+de+s+systemes+de+management+est+maintenant+disponible+-264.html>
9. Les métiers de l'audit et du contrôle internes [Internet]. IFACI. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ifaci.com/audit-contrôle-interne/metiers-de-laudit-contrôle-internes/>
10. Les objectifs de l'audit interne. Qualiblog, Le blog du manager QSE [Internet]. [cité 12

févr 2019]. Disponible sur: <https://www.qualiblog.fr/audit-interne-audit-fournisseur/les-objectifs-de-laudit-interne/>

11. Norme ISO 19011 - Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management (2018).
12. MALATERRE C. Différencier l'audit système, l'audit processus et l'audit produit [Internet]. Ref: TIP592WEB - « Métier : responsable qualité ». 2017 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/fiche-pratique/genie-industriel-th6/piloter-et-animer-la-qualite-dt34/differencier-l-audit-systeme-l-audit-processus-et-l-audit-produit-0470/>
13. Weber P. 5M : recherche de causes [Internet]. L'amélioration continue. 2010 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ameliorationcontinue.fr/outil-5m/>
14. Loi n° 75-1334 du 31 décembre 1975 relative à la sous-traitance.
15. Session d'étude SFSTP - Chapitre 7 des BPF (19 octobre 2017).
16. Topo-Audit, ClasseManager (2017) [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.classemanager.consulting/wp-content/uploads/2017/11/Topo-Audit.pdf>
17. Madoz J-P. Qu'est-ce qu'un audit ? AFNOR Bivi. 2004;10.
18. Préparer vos audits internes efficacement. Qualiblog, Le blog du manager QSE [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.qualiblog.fr/audit-interne-audit-fournisseur/bien-preparer-vos-audits-internes/>
19. Malaterre C. Animer la réunion d'ouverture de l'audit sur site. 2014.
20. Slimani I. Constitution d'un échantillon. Comité d'Harmonisation de l'audit interne
21. Définition : les constats d'audit et remarques d'audit [Internet]. Certification QSE. 2017 [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.certification-qse.com/definition-les-constats-dauidit-et-remarques-dauidit/](https://www.certification-qse.com/definition-les-constats-daudit-et-remarques-dauidit/)
22. Malaterre C. Clôturer l'audit sur site. 2014.
23. CICERO J. Auditer ses fournisseurs [Internet]. Ref: TIP592WEB - « Métier : responsable qualité ». 2011 [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.techniques->

ingenieur.fr/fiche-pratique/genie-industriel-th6/piloter-et-animer-la-qualite-dt34/auditer-ses-fournisseurs-0451/

24. ICH guideline Q9 on quality risk management. 2006.
25. AMDEC : tout savoir sur la méthode AMDEC [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/amdec>
26. La roue de deming ou méthode PDCA : définition et étapes - SupplyChainInfo [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.supplychaininfo.eu/la-roue-de-deming/>
27. Commissioner O of the. Search for FDA Guidance Documents - Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>

## **Titre :**

L'audit qualité dans l'industrie pharmaceutique et son intérêt dans un contexte de sous-traitance

## **Résumé :**

Les médicaments sont des produits de santé qui doivent satisfaire plusieurs exigences : la qualité, la sécurité et l'efficacité. Les Bonnes Pratiques de Fabrication est le document qui sert de référence légale pour encadrer la production des produits de santé. La mise en place d'un système de management de la qualité dans une entreprise va permettre de répondre aux exigences réglementaires attendues, celui-ci comprend notamment un mécanisme de vérification par le biais d'audits qualité.

L'audit est un outil qualité qui s'inscrit au cœur d'un système de management de la qualité, il contribue à l'amélioration continue de l'entreprise. C'est l'étape de « Check » de la roue de Deming. C'est un exercice qui est profitable à tous les acteurs impliqués : du commanditaire qui va augmenter sa confiance envers une société, à l'audit qui va pouvoir améliorer son système de qualité, en passant par l'auditeur qui va perfectionner sa pratique.

La sous-traitance pharmaceutique est un domaine en plein essor mais qui est également très réglementé par le biais du contrat qui définit les responsabilités entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, ces obligations sont présentes dans le chapitre 7 des BPF. Le principe 7 de la norme ISO 9001 souligne aussi l'intérêt de la gestion de la qualité des fournisseurs. Il convient notamment d'établir une planification des audits des sous-traitants utilisés qui va reposer sur l'implémentation du concept de gestion du risque qualité.

Ce programme d'audit, souvent annuel, est élaboré lors des revues de directions à l'aide d'un outil d'analyse des risques qui va permettre d'identifier et d'évaluer les dangers afin de mieux les maîtriser par la suite.

## **Mots-clés :**

Audit – Qualité – Sous-traitance – Management – Processus – Planification