

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد
تلمسان الجزائر

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN
FACULTE DE TECHNOLOGIE
&
FACULTE DE MEDCINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER en PHARMACIE INDUSTRIELLE

Option : Production pharmaceutique

THEME

**Place de la Revue Qualité Produit dans le système
Assurance Qualité**

Réalisé par :

Melle Sarah BABA-AHMED

Mme Sarra MOHAMMEDI

Soutenu le 07/10/2014 devant le Jury:

Pr ALLAL Katia	Professeur à l'université de Tlemcen	Encadreur universitaire
Dr BERKANI Khaled	Directeur qualité a continental pharm lab	Maitre de stage
Dr CHADER HENNI	MCA en pharmacologie Université d' Alger	Président de Jury
Dr MOFOUKES Mourad	Pharmacien spécialiste directeur d'industrie pharmaceutique	Examinateur
Dr GHARBI Moufida	Maitre-assistant en pharmacologie Université de Tlemcen	Examinatrice
Pr NEGADI Latifa	Professeur en chimie Université de Tlemcen	Examinatrice

Remerciement

*Nous remercions particulièrement **Pr ALLAL KATIA** Professeur à l'université de Tlemcen et responsable du master pour ses judicieux conseils et son aide pour la réalisation de ce travail.*

*Nous remercions également **Monsieur le doyen** de la Faculté de Médecine.*

*Nos Vifs remerciements à notre maître de stage **Dr Khaled BERKANI** pour son aide précieuse et son assistance durant le stage, son œil critique et professionnel nous a bien servi pour guider et structurer ce travail*

*Nous tenons à remercier **Pr Henni CHADER** Professeur à l'Université d'Alger d'avoir accepté de présider notre jury.*

*Nous sommes également très honorées que **Dr Mourad MOUFOUKES** et **Dr Moufida GHARBI** ainsi que **Pr Latifa NEGADI** aient bien voulu examiner ce travail*

Nous remercions toutes les personnes que nous avons rencontré lors de notre nouvelle expérience dans le monde de l'industrie pharmaceutique et au prés des quelles nous avons déjà énormément appris.

Enfin, le grand merci à nos parents et nos familles pour leurs soutiens 😊

Glossaire

Action corrective

Action mise en œuvre immédiatement pour stopper le problème. Elle permet de redémarrer au plus vite l'activité interrompue, elle permet d'aider à la recherche des root causes.

Action préventive

Actions résultant de la recherche des causes racines et de leurs solutions. Elles visent à supprimer ou réduire le risque de réapparition ou récurrence du problème.

Article de conditionnement

Élément destiné à contenir le produit médicamenteux, à lui assurer une protection essentiellement physique et à porter les informations nécessaires à son emploi. Il participe à sa conservation, à son identification et à sa bonne utilisation.

Change control (Modification)

Toute modification prévue, permanente et permanente et planifiée couverte par l'un domaine d'application et respectant toutes les exigences réglementaires en vigueur.

Déviation

Ecart identifié par rapport à une procédure, méthode, spécification, protocole, dossier d'enregistrement ou toute autre documentation ou instruction officielle

Déviation majeure

La qualité du produit est susceptible d'être affectée, le risque est important. Dans ce cas l'écart est bloquant nécessite une intervention immédiate par le biais des actions de correction efficaces et un rappel est nécessaire.

Déviation critique

Le statut de l'écart est positionné en anomalie bloquante, le volume du risque est important ayant une incidence sur la qualité, un contrôle ciblé et/ou rappel sont obligatoires.

Déviatiion mine ure

L'écart n'est pas bloquant et sans aucun risque sur la qualité du produit. Dans ce cas un simple traitement peut remédier en état la situation non désirée dans l'immédiat sans effectuer le rappel

Efficacité

Niveau de réalisation des activités planifiées et l'obtention des résultats escomptés.

Efficiencie

Rapport entre le résultat obtenu et les ressources utilisées.

Exigence

Besoin ou attente formulé, habituellement implicite, ou imposé. (ISO9000)

Indicateur

Est un outil décisionnel et permet de mesurer l'efficacité d'un dispositif mis en place.

Modification majeure

Elle peut avoir un impact sur la qualité et nécessite une évaluation technique et une autorisation.

Modification mineure

Ce type ne nécessite pas une évaluation mais une simple vérification et n'a aucun impact sur le produit.

Non-conformité

Non satisfaction d'une exigence. (ISO9000)

OOS

Tout résultat issu d'une procédure d'analyse obtenu dans des conditions de conformité définies et sortant des spécifications requises

OOT

Tout résultat généré qui est à l'extérieur des paramètres établis par le rapport de tendances analytiques de produit et/ou de l'historique du produit.

Procédure

Manière spécifiée d'accomplir une activité ou un processus.

Processus

Ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie (ISO9000).

Qualification

Démonstration, preuve à l'appui, que l'équipement ou le système fonctionne conformément aux intentions conceptuelles et au cahier des charges et qu'il donne les résultats attendus.

Rappel

Toute mesure visant à empêcher la distribution, la consommation ou l'utilisation d'un produit par le consommateur et/ou à informer du danger qu'il court éventuellement s'il a déjà consommé le produit

Rappel de lot

Le rappel de lot d'un médicament vétérinaire peut être envisagé suite à l'identification d'un défaut de qualité et/ou d'un problème de pharmacovigilance et/ou suite à une décision de suspension/suppression d'AMM.

Réclamation

Une réclamation peut être traduite par une anomalie, elle concerne de manière générale tout défaut de conception, erreur de spécification, ou tout autre type d'écart provenant d'un fournisseur pouvant même porter préjudice à la qualité du produit fabriqué.

Retrait

Toute mesure visant à empêcher la distribution et l'exposition à la vente d'un produit, ainsi que son offre au consommateur.

Retraitement

Réutilisation à un certain stade de la production, de la totalité ou d'une partie d'un lot de médicament qu'il n'est pas sorti de l'usine, de qualité non conforme, en vue de lui conférer la qualité requise par une ou plusieurs opérations supplémentaires.

Root cause (cause racine)

Ce terme peut être traduit par cause racine, c'est-à-dire ce qui est à l'origine de l'incident rencontré.

Stabilité

Aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques, et biopharmaceutiques, dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. (ICH)

Variation

Une variation reprend les modifications apportées au dossier d'enregistrement d'un médicament donné.

Abréviations

AQ : Assurance Qualité

AC : articles de conditionnements

APR : Annual Product Review

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

C : Conforme

CAPA : Corrective action, Préventive action

CFR : Code fédéral regulations

CLP : Continental LabPharm

CQ : Contrôle Qualité

DE : décision d'enregistrement

D.S.P : Direction de la santé et de la population

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practices

HR : Humidité Relative

ICH : International Conference of Harmonization

ISO : International Standard Organization

IPC : In Process Control (contrôle en cours de procédé)

MSP : Maitrise Statistique des Procédés

MP : Matières premières

NC : Non Conforme

OOS : Out Of Specification

OOT : Out of tendance

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe actif

RQP : Revue Qualité Produit

SMQ : Système de Managment de la Qualité

TQM : Total QualityManagment

Sommaire

Glossaire :.....	3
Abréviations :.....	7
Liste des figures :	11
Liste des tableaux :.....	12
Introduction :.....	13
Partie I :.....	18
Approches théoriques et réglementaires de la Revue Qualité Produit	18
I. Introduction à la qualité :	19
I.1 Notions de qualité :.....	19
I. 1.1 Définition :	19
I.1.2 Aspects de la qualité :.....	19
I.2 La qualité totale (Management par la qualité)	20
I.3 Le système de management de la qualité.....	20
I.3.1. Principe du SMQ.....	20
I.3.2. Pyramide documentaire.....	21
I.3.3. Amélioration continue de la qualité.....	22
II. La Revue Qualité Produit :	22
II.1 Historique :.....	22
II.2 Définition et objectifs :.....	23
II.3 Intérêt de la mise en place de la Revue Qualité Produit	23
II.4 Conditions de mise en œuvre	25
III. Contexte réglementaire :	26
III .1Exigences américaines :.....	26
III.2 Exigences Françaises (BPF) :.....	26
III.3 Exigences internationales :.....	28
III.3.1 ICH Q 7 :.....	28
III.3.2 ICH Q 10 :	28
III.4Synthèses des différentes exigences :	29
IV. Pharmacovigilance	30
IV.1 Organisation Nationale :.....	31
IV.2 Relation entre Pharmacovigilance et RQP :.....	33

V.	Maitrise des outils :.....	33
V.1	Outils qualité :.....	33
V.1.1	Brainstorming :	33
V.1.2	Feuille de relevé des données :	34
V.1.3	Histogramme :.....	34
V.1.4	Diagramme de Pareto :.....	35
V.1.5	Diagramme D'Ishikawa :.....	36
V.2	Outil statistiques :.....	37
V.2.1.	Maitrise statistique des procédés :.....	37
Partie II	:.....	42
Processus de réalisation de la Revue Qualité Produit	42
I.	But :.....	43
II.	Application à la production des formes sèches :.....	43
II.1	Les pré requis :.....	43
II.1.1.	Système documentaire :.....	43
II.1.2.	Enregistrements liés à la vie du produit	43
II.2.	Contenu :	45
II.3.	Méthodologie :.....	48
II.3.1.	Processus global de réalisation :.....	48
II.3.2.	Fréquence de constitution de la Revue Qualité Produit :.....	49
II.3.3.	Choix des paramètres à analyser :.....	51
II.3.4.	Analyse des tendances :.....	52
II.4	Etude de cas : Poudre pour suspension buvable :.....	54
II.4. 1	description du produit et périmètre d'étude :.....	54
II.4.2	Calcul de la périodicité :.....	55
II.4 .3.	Extraction des données :.....	56
II.5	Synthèse et élaboration du rapport :.....	57
II.5.1.	Introduction :.....	57
II.5.2.	Résumé global :.....	57
II.5.3.	Les chapitres de la RQP :.....	57
III.	Bilan et impact de la Revue Qualité Produit :.....	77
III.1.	Difficultés rencontrées lors de la mise en place de la Revue Qualité Produit :.....	78
III.2.	Avantages de la Revue Qualité Produit :.....	79
Conclusion	:.....	80

Bibliographie	81
ANNEXES	82
Annexe 1: CFR - Code of Federal Regulations Title 21, "Current Good Manufacturing Practice"	83
Annexe 2: Feuille d'enregistrement anomalie	85
Annexe 3: Feuille de reclamation.....	90
Annexe 4: Fiche de Clôture Réclamation Client	92

Liste des figures

Figure 1 : Organigramme Continental LabPharm	16
Figure 2 : représentation d'une pyramise documentaire.[5].....	21
Figure 3: Amélioration continue du SMQ.[6]	22
Figure 4: Position de la RQP dans le système AQ	24
Figure 5 : Organigramme du C.N.P.M	32
Figure 6: Schéma d'un Histogramme.....	34
Figure 7 : schéma d'un diagramme de Pareto.....	35
Figure 8: schéma d'un diagramme d'Ishikawa.....	37
Figure 9: exemple de carte de contrôle.....	38
Figure 10 : exemple de capabilité	41
Figure 11 : les 4 étapes clefs de la RQP.....	49
Figure 12: Intervalles de confiance selon la loi normale.....	53
Figure 13 : Diagramme de production de poudre pour suspension buvable.....	55
Figure 14 : Exemple de la feuille de relevé des données.....	56
Figure 15 : Evolution de la masse moyenne en (g) pour les tests IPC du produit (poudre pour suspension buvable).....	61
Figure 15 : Etendue des masses moyennes.....	62
Figure 16 : Capabilité(poids de remplissage flacons)	62
Figure 17 : Dosage du P.A en (g) du produit (poudre pour suspension buvable).....	64
Figure 18 : Dosage du Benzoate de Sodium en (mg) du produit.....	65
Figure 19 : Evolution de la masse moyenne en (g) pour le contrôle du P.F (poudre pour suspension buvable).....	67
Figure 20 : Mesure du pH de la suspension du produit.....	68
Figure 21 : Mesure de la Teneur en eau en (%) pour le produit (poudre suspension buvable)...	69
Figure 22 : Evolutions des rendements.....	70
Figure 23 : Répartition des déviations par classe de risque.....	71
Figure 24 : Déviations par atelier.....	72
Figure 25 : Déviation par classification des 5 M.....	72
Figure 26 : Diagramme de Pareto des déviations.....	73

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparatif de la réglementation relative à la revue qualité produit	29
Tableau 2 : Fréquence d'établissement des RQP.....	50
Tableau 3 : Informations sur le produit (poudre suspension buvable).....	54
Tableau 4: Calcul du nombre de lots.....	56
Tableau 5 : Historique des lots du produit (poudre pour suspension buvable).....	58
Tableau 6 : Description des matières premières et articles de conditionnements du produit (poudre pour suspension buvable).....	59
Tableau 7 : Contrôles IPC du produit (poudre pour suspension buvable).....	60
Tableau 8 : Contrôles réalisés sur le P.F.....	63
Tableau 9 : Contrôle des rendements.....	69
Tableau 10 : Bilan des déviations.....	71
Tableau 11 : Résultats analytiques des études de stabilité.....	74
Tableau 12 : R,R,R de lot.....	75
Tableau 13 : Relation de sous traitance.....	76

Introduction

L'industrie pharmaceutique exige un haut niveau d'assurance qualité. Pour cela la fabrication de tout médicament doit être effectuée dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF). ces dernières sont des exigences réglementaires qui imposent de mettre en œuvre une politique de la qualité qui soit conçue maintenue et contrôlée à tous les stades du développement, de la production et du contrôle, afin de garantir dans l'intérêt de la santé publique, que le médicament produit soit adapté à l'usage, conforme à ses spécifications définies dans le dossier d'AMM et ne doit exposer les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, d'efficacité ou de qualité .

C'est dans cette optique que le niveau de qualité, et d'autant plus important dans l'industrie pharmaceutique, et se caractérise par un ensemble de processus transversaux et opérationnels, traversés par un flux d'informations, de données et de paramètres qu'il est nécessaire d'identifier , de mesurer et de traiter dans le but de maîtriser les performances de production et de respecter les spécifications du produit tout en augmentant la productivité .

Parmi ces moyens et dispositifs, La Revue Qualité Produit se présente comme un excellent outil, dans le cadre d'une démarche rétrospective d'amélioration continue de la qualité.

L'objectif de ce travail est de mettre en place la Revue Qualité Produit au sein d'une industrie pharmaceutique et plus précisément dans une organisation d'assurance qualité, en rappelant, dans un premier temps, les approches théoriques et réglementaires de la Revue Qualité Produit, en développant par la suite les démarches employées dans l'élaboration des revues : contenu et modalités de réalisation que nous avons illustré avec l'exemple concret de la production : poudre pour suspension buvable .

Enfin à travers cet exemple que nous avons suivi et des réunions auxquelles nous avons assisté, un bilan sur l'intérêt et la position de la Revue Qualité Produit dans le système de management de la qualité sera exposé et discuté.

I Contexte, Enjeux et problématique

Le laboratoire pharmaceutique CLP s'engage à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits médicamenteux délivrés aux patients. Pour ce faire, la direction a décidé de mettre à niveau son système d'assurance qualité. Cette initiative s'inscrit dans un cadre d'une gestion de projet à court terme.

Ce projet se devise en plusieurs phases :

1. Préparation du projet
2. Exécution
3. Maintien et amélioration

La première phase a fait l'objet d'un audit interne, un rapport s'est découlé de ce dernier avec des écarts ainsi que des réserves. L'un des écarts rencontrés dans le service assurance qualité : La procédure de la Revue Qualité Produit qui est présenté en Draft, sans aucune application pour les produits, ce qui est un écart critique.

Selon les BPF, la revue qualité produit doit être réalisée de façon annuelle or au niveau de CLP aucune Revue n'a eu lieu.

Dans le cadre de notre stage, nous avons choisi un processus qui s'installe dans la phase exécution du projet, consistant à mettre en place une procédure adéquate de la Revue Qualité Produit, tout en appliquant cette dernière pour tous les produits fabriqués au niveau du laboratoire, dans le but d'avoir un document qualité pour évaluer la maîtrise des procédés et juger si des modifications sont nécessaires afin d'assurer le maintien de la qualité spécifiée des produits selon la réglementation en vigueur.

Le but de cette démarche est d'identifier les axes d'amélioration et de planifier les stratégies et les ressources nécessaires pour les atteindre, afin de mieux maîtriser les différents processus et la qualité des produits délivrés aux patients.

II Présentation de l'entreprise

La SARL CLP (CentinentalLabPharm) société de production et de commercialisation Beta-lactamine créée en 1998 et agréée par le ministère de la santé en 2005. S'efforce de fournir des produits pharmaceutiques de haute qualité qui améliorent la santé des patients. Une équipe de personnel de diverses disciplines et des pharmaciens qualifiés travaillent pour répondre aux exigences réglementaires.

CLP produit des comprimés, des gélules et des *PSB* pour usage humain. La société est située dans la zone industrielle d'En Nedjma, à 6 Km du centre de la ville d'Oran. Par-ailleurs l'emplacement de CLP est pratique et facilement accessible. L'aéroport d'Essenia est à 3 Km et l'autoroute nationale RN4 est à 500 mètres.

CLP est implanté sur une superficie de 5287 m² :

-  Bâtiment administratif
-  Locaux sociaux
-  Magasin de stockage
-  Bâtiment production
-  Laboratoire de contrôle
-  Magasin de stock

Organisation de CLP

L'organisation des structures de CLP mise en œuvre pour le fonctionnement de l'unité de production assure en complet l'autonomie d'achat, le contrôle de qualité, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et du produit fini ainsi que la production. Cette organisation répond à un organigramme approuvé. Les responsabilités sont clairement définies selon chaque poste de travail et chaque employé (fiche de poste et fiche de fonction).

Organigramme

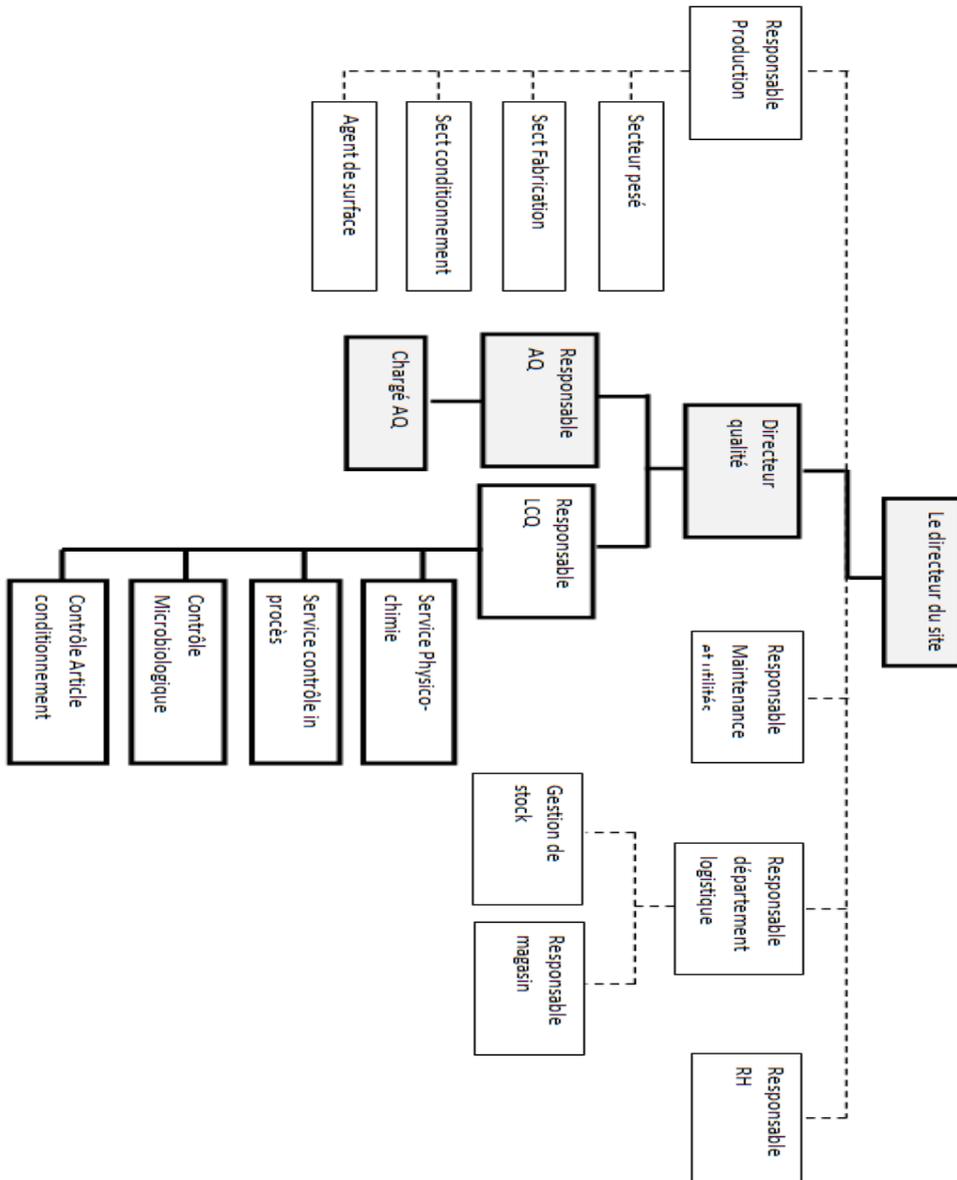


Figure n°1 : Organigramme Continental LabPharm

Le service assurance qualité

Le service Assurance Qualité est responsable du système de management de la qualité. Les principales missions de ce service sont :

- Manager et améliorer la qualité : Il s'assure de l'amélioration continue de la qualité au travers de la mise en place de plans d'actions de façon corrective (suite à des anomalies ou des réclamations par exemple) ou préventive (suite à la planification d'une modification ou à un audit par exemple).

Cette dernière peut s'effectuer sous plusieurs formes :

Propositions d'amélioration, processus CAPA (actions correctives et actions préventives), Change Control (gestion des modifications).

- Il surveille et analyse ce système avec le suivi des actions correctives, ou le nombre de réclamations reçues), d'un programme d'audits internes et des enquêtes de satisfaction interne et de satisfaction client
- Il communique autour de la qualité afin d'informer et de sensibiliser le personnel (formation, réunions...).
- Gérer le système documentaire en s'assurant s'il est à jour, les documents concernés sont les documents internes (procédures liés à la gestion, cahiers des charges, certificat de libération, dossiers d'enregistrement...)

Partie I :

Approches théoriques et réglementaires de la Revue Qualité Produit

I. Introduction à la qualité

I.1 Notions de qualité

I.1.1 Définition

Le mot " Qualité" peut présenter plusieurs définitions, cependant parmi les plus reconnues, on peut reprendre la définition générale de l'ISO que c'est :

"L'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites".

Nous pouvons également citer celle de l'OMS, cette dernière définit la qualité des soins :

" Doit permettre de garantir à chaque patient un ensemble d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en termes de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogène, et pour sa plus grande satisfaction en termes de procédure, de résultat et de contacts humains à l'intérieur du système de soins "

A partir de là, on se rend compte qu'il s'agit d'une satisfaction de ses clients, après un maintien et une atteinte des objectifs définis au préalable à ses besoins.

La qualité se décline sous deux formes :

- Qualité externe : c'est lorsqu'un produit ou service répond parfaitement aux besoins et attentes des clients.
- Qualité interne : c'est la maîtrise et l'amélioration du fonctionnement de l'entreprise, les bénéficiaires en sont la direction, le personnel de l'entreprise, les actionnaires, et bien sûr les clients. il est difficile de faire de la qualité externe sans qualité interne.

I.1.2 Aspects de la qualité

Plusieurs significations apparaissent, et il est parfois fréquent de confondre assurance qualité et contrôle qualité.

Il est important de différencier la Qualité et la qualité (travail et produit), car la version 2000 de la norme ISO 9001 porte sur toute l'entreprise, et non pas juste sur le produit. [1]

Le contrôle qualité (produit) a pour but « d'évaluer la conformité d'un produit ou d'un service par rapport à des exigences contenues le plus souvent dans des spécifications ».

La gestion de la Qualité (travail, assurance qualité) « a pour objectif de garantir la satisfaction des partenaires de la société (clients, actionnaires, le personnel, ...) pendant une période la plus longue possible ». [2]

I.2 La qualité totale (Management par la qualité)

" Mode de management d'un organisme, centré sur la qualité, basé sur la participation de tous ses membres et visant au succès à long terme par la satisfaction du client, et à des avantages pour tous les membres de l'organisme et pour la société " [3]

Le concept de management par la qualité totale (TQM), correspond à l'extension du management de la qualité à la stratégie globale à long terme et à la motivation du personnel de l'organisme. Une politique qualité qui suppose pour l'entreprise de satisfaire à la fois les exigences du client de par (l'assurance qualité), les exigences des actionnaires et celles des salariés.

I.3 Le système de management de la qualité

I.3.1. Principe du SMQ

Chaque entreprise a besoin de mettre à sa disposition des solutions innovantes, leurs permettant de piloter sa performance, lorsque cette dernière se base sur une bonne organisation, afin de répondre avec efficacité aux différentes attentes. Pour cela les responsables opérationnels doivent être impliqués dans le SMQ.

Selon la norme ISO 9000, version 2000, qui définit le SMQ comme étant un " *Système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité* " permettant ainsi, le passage de l'utilisation de l'outil qualité (AQ) à son management.

Le fait de mettre en place un SMQ, permet d'implémenter et de pérenniser des bonnes pratiques issues du bon sens, et tous cela au profit de la performance de l'entreprise, lorsque chaque démarche est reposé sur les principes du SMQ qui sont :

- La définition des besoins et attentes des clients.
- L'établissement d'une politique qualité et ses objectifs.
- La détermination des processus et des responsabilités.

- La détermination et la fourniture des ressources nécessaires.
- La mise en œuvre des méthodes spécifiques pour mesurer l'efficacité et l'efficience des processus.
- La mise en place des moyens permettant de résoudre les problèmes liés à la qualité.
- L'établissement et l'application d'un processus d'amélioration continu du système.

I.3.2. Pyramide documentaire

Une démarche qui s'appuie sur la définition d'un système documentaire, cela va permettre de pouvoir déployer et gérer le SMQ, lorsqu'il s'agit de positionner les activités sous forme de processus en ayant défini pour chaque processus des pilotes.

Ce système est souvent représenté sous forme de pyramide, une configuration simple qui permet de classer les différents types de documents : [4]

- Le manuel qualité : positionné au sommet qui définit l'ensemble des informations du système utilisé dans l'entreprise.
- Les procédures : au niveau inférieur expliquent la façon de faire une ou des activités.
- Les documents opérationnels : au niveau encore inférieur se présentent sous formes d'instructions, modes opératoires, plan qualité, fiches de poste, etc..
- Les enregistrements: à la base constituent la preuve du bon déroulement des opérations, servent à tracer et à conserver une information.

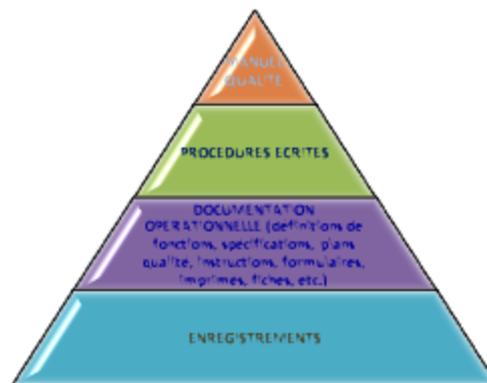
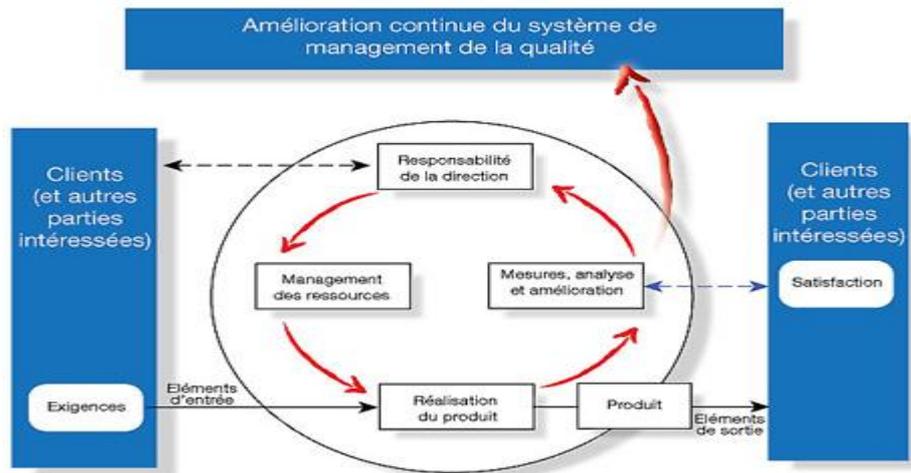


Figure 2 : représentation d'une pyramide documentaire.[5]

I.3.3. Amélioration continue de la qualité

L'amélioration continue de la qualité est définie par la norme ISO 9000 version 2000 " l'organisme doit améliorer en permanence l'efficacité du système de management de la qualité en utilisant la politique qualité, les objectifs qualité, les résultats d'audit, l'analyse des données, les actions correctives et préventives ainsi que la revue de direction".



↔ Activités ajoutant de la valeur , ← - - - → Flux d'information

Figure 3: Amélioration continue du SMQ.[6]

II. La Revue Qualité Produit

II.1 Historique

L'apparition de la première exigence proposée par la FDA : recommandation d'un examen annuel des produits pharmaceutiques publiée dans le (21 CFR 211) en 1978 est devenue applicable dès le 28 mars 1979 [7], est communément appelée Anuel Product Review (APR).

En Aout 2001, la partie Q7A des ICH a été publiée par la FDA, ce guide précise la performance d'un examen de la qualité pour les principes actifs [8] et elle a été intégrée dans la partie des BPF européennes en octobre 2005.

Et finalement l'introduction dans le chapitre des BPF européennes en janvier 2006 devient une obligation en terme de (RQP) : Revue qualité des produits qui est entrée en vigueur en 2007 et transposée en droit français qu'en 2009 parue au bulletin officiel Français : la version 2009.

Les deux termes (RQP) dans l'Union Européenne et (APR) aux USA présentent un même principe : l'examen annuel des produits pharmaceutiques mais portent différents objectifs par rapport aux réglementations.

II.2 Définition et objectifs

La Revue Qualité Produit est un processus, qui consiste à fournir et organiser une base de données, ces dernières seront analysées, afin de mettre en évidence les différentes tendances, pour examiner la cohérence des produits en ce qui concerne leurs qualité. Cette évaluation est effectuée périodiquement et fait l'objet d'un rapport complet sur tous les lots d'un produit donné depuis sa fabrication jusqu'à son expiration.

Il est utilisé comme un outil d'amélioration qui sert à maîtriser les procédés existant afin de réduire la variabilité et vérifier la rééabilité de ces derniers [9], ainsi qu'adopter les conformités par rapport aux spécifications, une démarche qui permet une gestion plus performante.

Cette revue a pour objectif d'exploiter statistiquement les résultats obtenus, en vue d'analyser les tendances. Ceci permet de mettre à jour les problèmes ponctuels ou récurrents, et aussi conduire aux solutions appropriées en s'appuyant sur l'élaboration des investigations et la mise en place des plans d'action.

II.3 Intérêt de la mise en place de la Revue Qualité Produit

En phase de production de routine, il arrive que l'on rencontre des déviations par rapport à des limites d'acceptation, tandis que le produit obtenu est conforme. Est-il alors nécessaire de modifier ces limites ?

Il peut aussi arriver qu'un changement puisse conduire à l'obtention d'un produit non conforme. Ce changement nécessite-il alors une revalidation du procédé de fabrication ?

A partir de ces deux exemples de nombreux intérêts d'une revue périodique des produits apparaissent. En effet la RQP conduit à une meilleure compréhension du produit et de son processus de fabrication. De plus La RQP permet une évaluation et une amélioration. Les conséquences sont les suivantes :

- Réduction des coûts: vue que l'optimisation concerne les pertes à tous les niveaux, et aussi une mise en évidence des conséquences d'événements mineurs récurrents.

- Réduction du temps : une optimisation est menée pendant toute la chaîne de fabrication et aussi pour le suivi de l'efficacité des CAPA et ceci permet de limiter au maximum les tendances négatives liées aux défaillances et aux anomalies.
- Une meilleure productivité : l'acquisition d'expérience antérieure favorise une efficacité et une efficience à l'industrie.
- Une implication personnelle : sensibilisation du personnel afin d'utiliser leurs aptitudes au profit de l'entreprise.
- Une mise en place d'un seuil d'alerte (spécification interne) pour paramètre.



Figure 4: Position de la RQP dans le système AQ

Il est également à noter que ce processus est à part entière, qui a pour finalité l'adoption d'une expertise technique et scientifique indépendante, pour conforter à la sécurité maximale des administrations chez l'homme. Il sert à détecter les défauts de qualité et engager les actions correctives et préventives pour prévenir l'arrivée sur le marché de lot de qualité imparfaite.

Une partie importante s'inscrit dans une démarche qui contribue au traitement des alertes de santé publique de part son analyse par rapport à la pharmacovigilance concernant les lots non conformes, rappelés, ou retournés, et qui entre dans une prise en charge d'une surveillance qui sert de réponse aux menaces sanitaires et limite l'émergence de nouveaux risques de santé publique .

II.4 Conditions de mise en œuvre

La mise en place d'un système répondant à la RQP est souvent soutenu par l'Assurance Qualité dans une entreprise, et de part la présence d'une procédure opérationnelle qui coordonne la mise en œuvre de ce processus.

Cette procédure doit faire référence aux différents objectifs ciblés afin d'identifier et de traiter toutes les zones concernées par l'étude et l'étendu de l'examen. Cela consiste à :

- Mettre en évidence le contenu du processus.
- Définir un planning prévisionnel annuel.
- Définir la fréquence des revues, en incluant la liste des produits.
- Identifier les périodes prise en compte.
- Justifier le choix des éléments spécifiques.

D'autre part, elle se porte sur la pertinence d'exploitation en déployant les ressources nécessaires de par une coordination générale de l'examen, de la planification et de la gestion, et ceci sous la responsabilité de la direction tel que décrit dans l'ICH Q 10 notamment à travers son leadership pour :

- Prioriser les actions à entreprendre.
- Motiver des équipes.
- Définir les actions à accomplir selon les différents secteurs concernés, en passant par une implication des différents services afin de :
- Superviser les processus applicables figurant dans la procédure en vigueur.
- Assurer les enquêtes lorsque les tendances négatives sont observées.
- Examiner et approuver le rapport établi.

III. Contexte réglementaire

III.1 Exigences américaines

Les textes réglementaires relatifs aux exigences générales nécessaires pour mener une revue annuelle de produit se trouvent dans les sections 211.180 (e) et 211.192 de la sous partie J " Records and Reports "[10].

« Les enregistrements doivent être conservés de façon à permettre l'évaluation, au moins annuellement, de la qualité standard de chaque produit pour déterminer le besoin de changement dans les spécifications ou dans les procédures de contrôle ».(Annexe1)

III.2 Exigences Françaises (BPF)

- **Chapitre 1.2**

I. *« tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications ; »*

- **Chapitre 1.4**

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

Elles comprennent notamment :

- I. une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit, en particulier ceux provenant de nouvelles sources d'approvisionnement.*
- II. Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats de contrôle des produits finis.*
- III. Une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes.*
- IV. Une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et de l'efficacité des actions correctives et préventives prises.*
- V. Une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse.*
- VI. Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées y compris celles de dossiers pour les pays tiers (exportation seulement).*
- VII. Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance.*
- VIII. Une revue de tous les retours, les réclamations et les rappels liés à des problèmes de qualité des produits ainsi que les investigations correspondantes.*
- IX. Une revue de la pertinence de toute autre mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication ou aux équipements.*
- X. Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché.*

- XI. *Le statut de qualification des principaux équipements et utilités tels que les systèmes de traitement d'air, de production et de distribution d'eau ou de gaz comprimés, etc...*
- XII. *Une revue des contrats et/ou cahiers des charges techniques afin de s'assurer qu'ils sont à jour.*

III.3 Exigences internationales

III.3.1 ICH Q 7

- **Chapitre 2.5:** Revue de la qualité des produits

« Des examens réguliers de la qualité devraient être menés dans le but de vérifier la cohérence des processus. Ces examens devraient normalement être effectués et documentés chaque année. »

III.3.2 ICH Q 10

- **Chapitre 3.2.1:** Système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit.

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

- **Chapitre 3.2.4 :** Revue de la direction sur la performance du procédé et la qualité du produit

« La revue de direction doit offrir l'assurance que la performance du procédé et la qualité du produit sont présentes et maîtrisées tout au long du cycle de vie. Elle peut être envisagée, selon la taille et la complexité de l'entreprise, sous la forme d'une série de revues faites à différents niveaux de management dès lors qu'elle intègre des processus de communication et de remontée des informations relatives à des problématiques qualité à la direction. »

III.4 Synthèses des différentes exigences

Selon les différents textes cités, les objectifs sont différents, et parfois il existe des objectifs supplémentaires d'un texte à un autre, par exemple pour les BPF européennes, qui semblent les plus exigeantes en intégrant 12 parties à analyser, quand a l' ICH Q 10 qui définit l'importance de l'implication de la direction dans l'établissement d'une stratégie de surveillance, en utilisant des outils de mesure pour la gestion efficace d'une revue.

Le tableau suivant permet de synthétiser les attentes de chaque instance réglementaire vis-à-vis du contenu de la RQP.

Tableau 1 : Comparatif de la réglementation relative à la revue qualité produit

Revue des :	Réglementation		
	Américaine	Européenne	Internationale
Liste des lots concernés pour la période de revue	X		
Revue des matières premières		X	
Résultats des contrôles en cours critiques		X	X
Résultats des contrôles sur le produit fini	X	X	X
Résultats des études de stabilité	X	X	X
Etude des rendements	X		
Lots retraités	X		
Lots rejetés	X	X	X
Réclamations, retours, et rappels de lots	X	X	X
Déviations et investigations associées	X	X	X

Etat des validations et qualifications		X	
Etat des variations réglementaires		X	
Revue des engagements		X	
Suivi des changements	X	X	X
Revue des contrats /ou cahier des charges		X	

IV. Pharmacovigilance

- **Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?**

La pharmacovigilance désigne les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou tout autre problème lié à la sécurité des médicaments et de leur usage. Elle englobe notamment la gestion des risques liés aux médicaments et la prévention des erreurs médicamenteuses, la diffusion d'informations sur les médicaments, l'action en faveur d'un usage rationnel des médicaments et la préparation aux situations de risques.

L'effet indésirable qui fait l'objet de la pharmacovigilance, est toute réaction à un médicament administré au malade, qui est nocive et non intentionnelle, survenant à des doses normalement utilisées chez l'homme dans le but de traiter une maladie, de la prévenir (par exemple certains médicaments à usage prophylactique, les vaccins « vaccin vigilance ») ou toute substance que l'on utilise pour modifier une fonction physiologique. Dans une déclaration récente (Berlin2005), l'effet indésirable a subi une extension et il peut être assimilé à une réaction aux dispositifs médicaux, aux médicaments traditionnels améliorés, aux produits naturels utilisés en thérapeutique. Plus récemment encore, d'autres problèmes comme les erreurs médicamenteuses, l'usage de médicaments en dehors de leurs indications, les interactions qui ont tous un impact sur la sécurité du patient sont désignés comme relevant du champ de la pharmacovigilance. Le bon usage des médicaments figure dans les obligations de la pharmacovigilance qui doit veiller à «Prescrire au bon malade (faire un diagnostic avant

toute chose), le bon médicament (c'est-à-dire celui qui a les meilleures, efficacité, innocuité, convenance), à la bonne dose (adapter la posologie au cas à traiter), pendant une durée déterminée et à un coût abordable à l'échelle individuelle et collective », le développement du bon usage des médicaments est une prérogative de la pharmacovigilance. L'effet indésirable qui est provoqué par une intoxication accidentelle ou volontaire, une toxicomanie, n'est pas du domaine de la pharmacovigilance.

IV.1 Organisation Nationale

Missions du centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance

Le Centre nationale de pharmacovigilance et de matériovigilance (CNPM) est créée en 1998 et il est doté de moyens pour accueillir les déclarations volontaires des praticiens du terrain qui rencontrent des effets indésirables des médicaments administrés aux malades. La déclaration d'effet indésirable peut être faite sur une fiche de déclaration (fiche jaune)(Fiche jaune à demander en téléphonant au CNPM : Tel/ fax : (021) 36 28 84 ou (021) 36 37 91).ou directement sur le site web du Centre(www.cnpm.org.dz).

Le CNPM organise des pré enquêtes et des enquêtes auprès des utilisateurs pour savoir si le médicament est réellement en cause dans l'effet indésirable notifié et s'il doit proposer des mesures correctrices au Ministre de la santé après la prise d'autres avis, notamment auprès des principaux utilisateurs du médicament en cause et de ses fabricants.

Organisation du centre

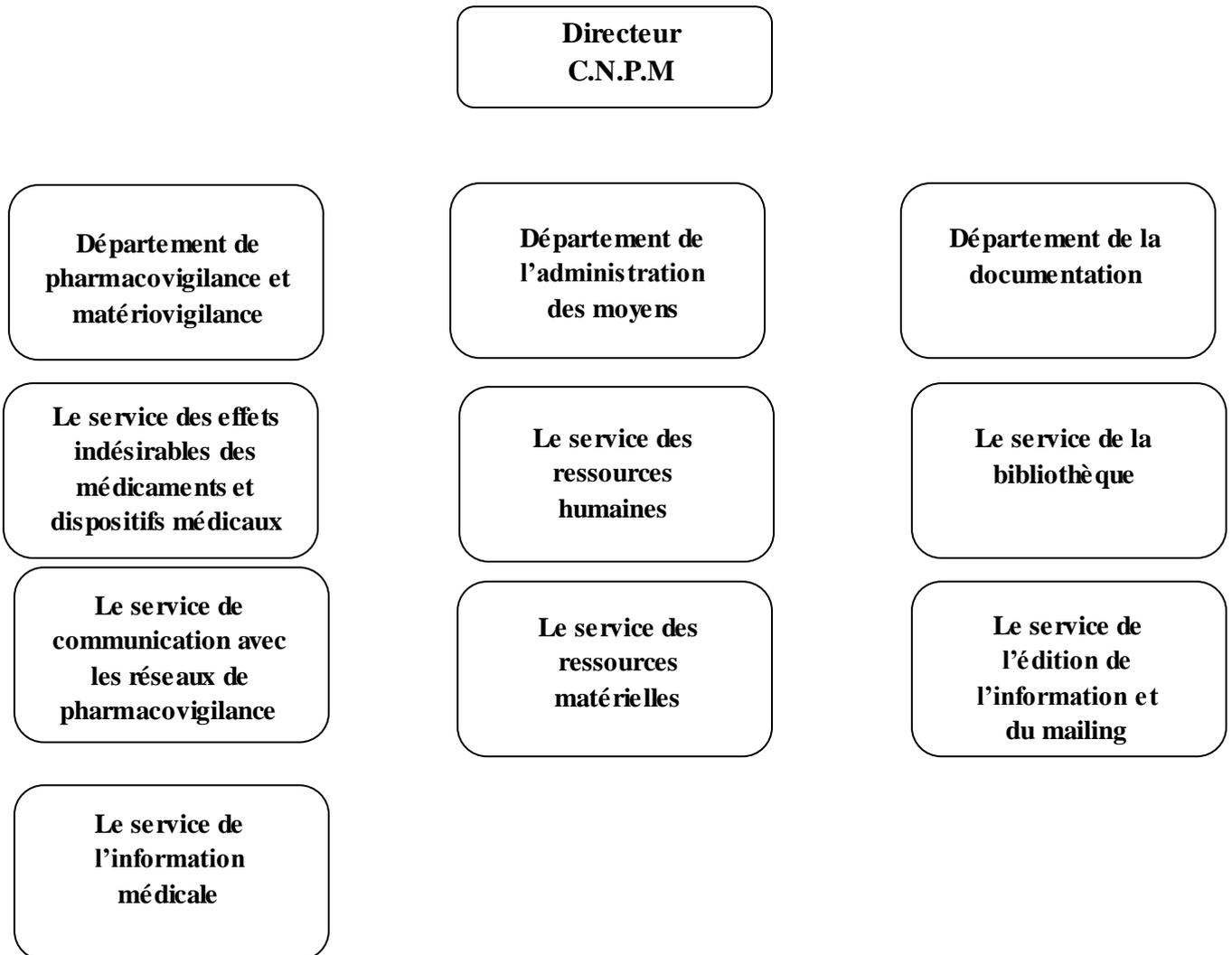


Figure n°5 : Organigramme du C.N.P.M

Les informations ci-dessus se sont des informations théoriques que nous avons obtenues à partir du journal officiel ainsi que le site du centre de pharmacovigilance et matériovigilance.

Nous avons approfondi notre investigation, nous avons essayé de contacter le centre pharmacovigilance, impossible de les joindre. Aussi nous avons pu organiser différents entretiens avec différents responsable de D.S.P ils nous ont parlé d'un projet de mise en place d'une cellule de veille sanitaire au niveau de chaque Wilaya.

Nous avons eu aussi l'occasion de voir le formulaire de déclaration de l'effet indésirable d'une multinationale. Cette dernière dispose d'un service de pharmacovigilance, et en cas d'un effet indésirable il s'adresse au ministère de la santé.

Actuellement la pharmacovigilance n'est toujours pas claire en Algérie, en ce qui concerne le circuit de l'effet indésirable.

IV.2 Relation entre Pharmacovigilance et RQP

Dans notre stage nous nous sommes intéressés à la pharmacovigilance, pour notre thème nous avons jugé que c'est évident d'en parler. Surtout que parmi les différents chapitres de la procédure en vigueur au niveau du laboratoire CLP, la relation entre RQP et pharmacovigilance apparaît dans la revue des lots refusés.

V. Maitrise des outils

V.1 Outils qualité

Ce sont des outils qui permettent d'évaluer la qualité de vie au travail dans les entreprises, présentant une méthodologie de résolution des problèmes lorsqu'ils mesurent la non-satisfaction du travail qui impact la qualité des produits, et par conséquent augmente le coût de la non qualité.

V.1.1 Brainstorming

Le brainstorming est une technique de résolution créative de problèmes qui se pratique en groupe dans le but de rechercher des idées sur un thème donné afin d'en tirer les meilleures conclusions dans le but d'apporter des solutions.

Fondée sur la communication réciproque sur une association libre d'idées, cette méthode s'articule sur 3 étapes essentielles :

1. L'organisation

C'est la première étape qui consiste à mettre en place un groupe approprié qui doit être coordonné par un animateur.

2. La réalisation

Cette étape est définie par la collection des idées de par des réflexions et des commentaires.

3. L'exploitation

Il s'agit de cadrer le travail collectif de part le regroupement et l'analyse des idées émises au cours de la séance. [11]

V.1.2 Feuille de relevé des données

C'est un document permettant de recueillir des données fiables et précises en relation avec un objectif bien déterminé, par exemple : Le traitement et l'analyse des données qu'elles soient quantitatives ou qualitatives sur les caractéristiques d'un produit donné, et également sur le processus de production.

- De la collecte à l'exploitation :

la feuille de relevée des données passe par :

- Un protocole de collecte : C'est la manière à laquelle elle est mise en œuvre.
- Un format de stockage : Après avoir collecté les informations utiles, il faut les stocker pour pouvoir les partager par la suite.

V.1.3 Histogramme

L'histogramme est une représentation graphique simple, qui permet de visualiser la distribution d'une variable à partir d'un tableau de distributions, ou les données sont regroupées en classes : les bornes des classes servent à graduer l'axe horizontal du graphe et leurs fréquences servent à graduer l'axe vertical.

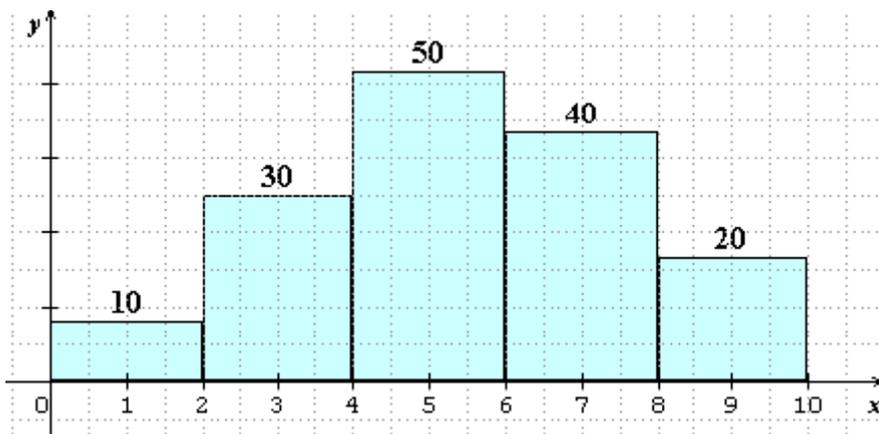


Figure 6: Schéma d'un Histogramme.

Cet outil fait partie des 7 outils principaux de la qualité. Il sert à détecter certaines anomalies où faire un diagnostic afin de contribuer à l'amélioration.

V.1.4 Diagramme de Pareto

C'est un outil particulièrement utile pour analyser, prendre des décisions et communiquer, il se présente sous la forme d'histogramme affichant la distribution des valeurs par classe, dont les items sont conventionnellement triés dans l'ordre décroissant de gauche vers la droite, une courbe de pourcentage cumulé indique l'importance relative cumulé des colonnes de l'histogramme.

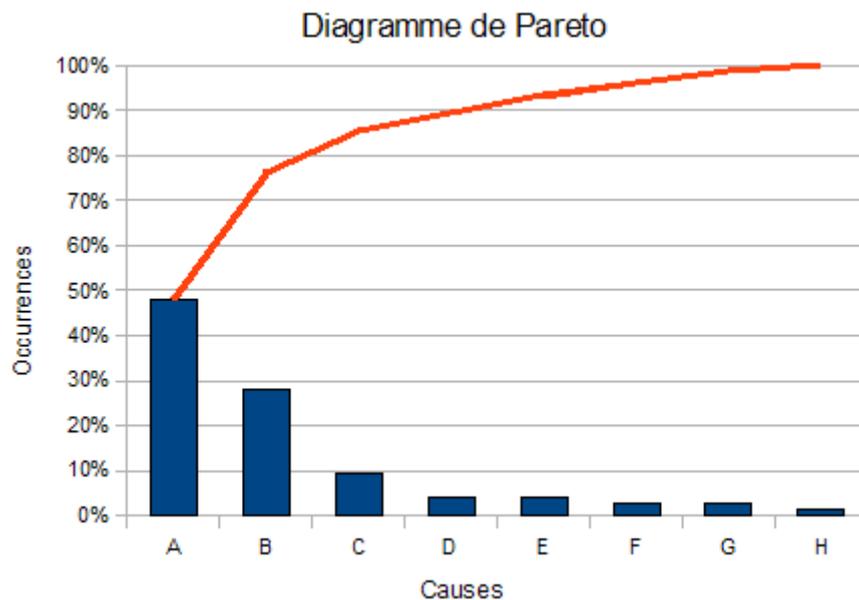


Figure 7 : schéma d'un diagramme de Pareto

C'est un moyen simple qui a pour démarche :

- Identifier la situation problématique
- Élaborer une typologie des anomalies
- Dépouiller les données
- Procéder au traçage après calcul du % par rapport aux anomalies. [12]

Son usage nous a servis dans le cadre de notre étude comme une méthode de résolution des problèmes, en utilisant Excel, une représentation graphique de l'ensemble des causes liées à une même déviation qui fait apparaître les causes les plus importantes.

En vertu des lois de Pareto :

- La loi des 80/20

Qui stipule que 20 % des causes produisent 80 % des effets, par conséquent, il est nécessaire de se concentrer sur ce petit nombre de causes qui ont le plus d'impact.

- La méthode ABC

En définissant 3 classes A, B, et C qui conventionnellement se caractérisent par 3 seuils :

- Classe A : les items qui accueillent 50 % du totale.
- Classe B : les 30 % suivantes.
- Classe C : les dernier 20 % restantes.

Cette distribution montre qu'un petit nombre de causes influencent fortement l'effet, alors qu'un grand nombre de causes ont une influence très limités.

L'intérêt de résonner par classe A, B, et C est de définir leurs caractéristiques par la seule désignation.

V.1.5 Diagramme D'Ishikawa

Le Diagramme d'Ishikawa du nom de son inventeur, aussi appelé la méthode des 5 M, est une méthode déductive basée sur l'analyse des causes provoquant l'incident.

Cette analyse permet de visualiser le rapport existant entre un problème et toutes ces causes possibles. Le 5M est représentation des causes sous forme d'arbre permettant de les analyser en passant en revue les familles de facteurs expliquant le phénomène. La main-d'œuvre, le matériel, le milieu, la matière, la méthode influent sur le développement et le déroulement du processus.

Cette classification permet d'analyser de façon structurée les différentes causes probables

La figure ci-dessous propose une vision globale sur l'ensemble des interactions entre les facteurs influençant le processus et le processus lui-même. [13]

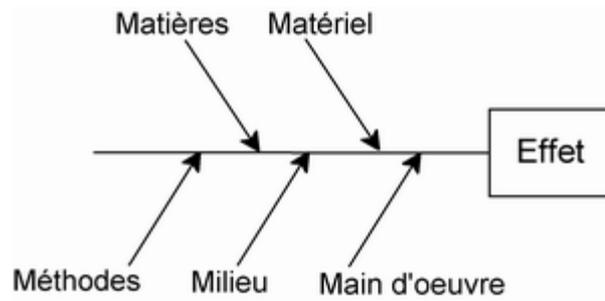


Figure 8: schéma d'un diagramme d'Ishikawa

V.2 Outil statistiques

V.2.1. Maîtrise statistique des procédés

La maîtrise statistique des procédés (MSP) ou *Statistical Process Control* (SPC) en anglais est le contrôle de qualité statistique qui a été inventée par Walter A. Shewhart en 1924 .

Cette discipline a développé de nombreux outils pour le contrôle des processus dans une volonté d'optimisation et d'amélioration de l'homogénéité de production.

Parmi les outils principaux qu'utilise la (MSP) pour l'analyse des données qualitatives et quantitatives :

- Carte de contrôle
- Capabilité.

V.2.1.1. Carte de contrôle

La carte de contrôle est un graphique où les points représentent une caractéristique du processus .Elle contient des limites qui apparaissent comme des lignes horizontales, lorsque la variable est tracée sur l'axe horizontal et l'attribut sur l'axe vertical.

Une carte de contrôle se présente donc de la façon suivante :

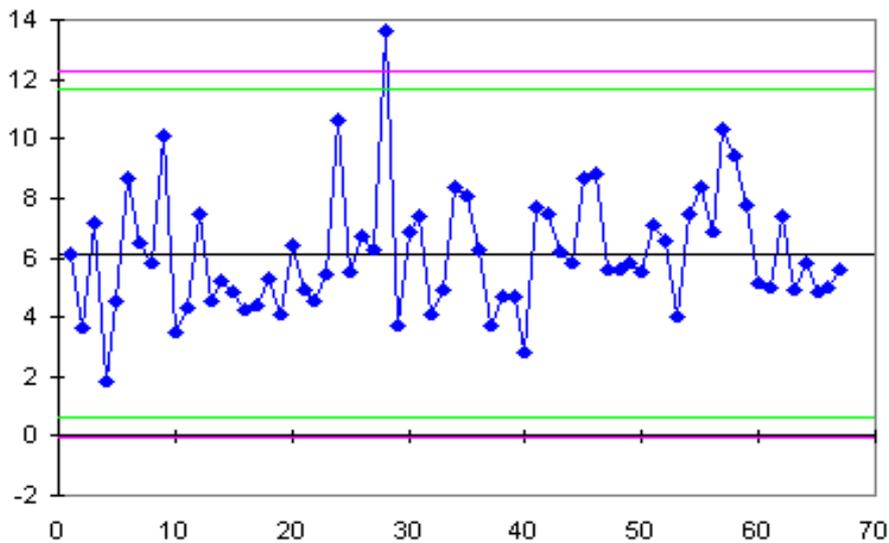


Figure 9: exemple de carte de contrôle

Il existe plusieurs types de carte de contrôle :

- Carte de contrôle pour la moyenne (M) et d'étendue (R)
- Carte de contrôle pour la moyenne (M) et l'écart type (s),
- Carte de contrôle pour la médiane et l'étendue,
- Carte de contrôle pour les valeurs individuelles et l'étendue mobile,
- Carte de contrôle pour la moyenne mobile et l'étendue mobile,
- Carte de contrôle pour la somme cumulative de l'écart entre la moyenne d'un échantillon et une valeur cible.

➤ Carte de contrôle à la moyenne (M) et l'écart type (s) :

Qui est basée sur la distribution normale et standards, car le théorème de la limite centrale établi que la moyenne des valeurs à approximativement une distribution normale même lorsque les valeurs ne sont pas normalement distribuées. En effet l'application de la distribution normale permet de calculer facilement les limite de contrôle en utilisant l'écart type (σ) en prenant en compte que 99.14 % des valeurs d'une distribution normale se trouve dans l'intervalle $(M \pm 3 \sigma)$.

Dans la (MSP) les limites de contrôle sont les valeurs du borne de cet intervalle, cela signifie que :

Lorsqu'un point se trouve en dehors de ces bornes avec une probabilité de 0.26 % seulement, comme la probabilité est faible quand on trouve les points en dehors de l'intervalle des limites de contrôle, on peut supposer que c'est des résultats des causes spéciales anormales. [14]

Calcul des limites

En se basant sur ce calcul statistique, on s'appuiera sur l'approche probabiliste qui fait partie de la distribution normale, de ce fait on aura :

LAS : limite d'alerte supérieure = moyenne + 2σ .

LAI : limite d'alerte inférieure = moyenne - 2σ .

LCS : limite critique supérieure = moyenne + 3σ .

LCI : limite critique inférieure = moyenne - 3σ .

On peut également rajouter, sur la les cartes de contrôle, les limites de spécifications du paramètre étudié, qui fixent l'intervalle de tolérance a ne pas dépasser et qui permettent de se rendre compte du centrage du procédé par rapport a ces limites fixes et prédéfinies.

Carte de contrôle pour la moyenne (M) et d'étendue (R) :

Cette carte de contrôle permet de visualiser l'évolution et la variation de l'étendue.

Calcul des limites

$$LCI = D3. \bar{R}$$

$$LCS = D4. \bar{R}$$

avec:

$$\bar{R} : \text{étendue moyenne dans l'échantillon} = R1 + R2 + \dots + Rk / k.$$

R_i : étendue du sous-groupe i . k : nombre de sous-groupes. La moyenne des étendues indique l'importance de la variabilité naturelle du procédé.

D3 et D4 dont des coefficients qui dépendent de la taille de l'échantillon. [15]

Conclusion

En utilisant la carte de contrôle on peut juger si le processus est stable ou pas en suivant l'évolution par rapport aux conditions satisfaisantes qui sont :

- un procédé sous contrôle statistique.
- un graphique normal.

V.2.1.2. Capabilité

La capabilité d'un processus mesure le rapport entre la performance qui lui est demandée et sa performance réelle.

$$\text{Capabilité} = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{\text{Dispersion}}$$

La performance réelle est révélée par la dispersion obtenue sur la production, la performance demandée est précisée par l'intervalle de tolérance.

C'est donc un degré d'acceptabilité de la variation de ces processus. Il s'agit de déterminer si les caractéristiques d'un produit correspondent aux spécifications définies dans un intervalle de tolérance. Les cartes de contrôle nous indiquent tout changement dans le processus, or un processus sous contrôle statistique peut très bien générer des produits non-conformes aux spécifications. En effet, les limites de contrôle de ces cartes sont fondées sur la moyenne et la variabilité de la distribution de l'échantillon et non pas sur les spécifications.

La stabilité d'un processus est une situation indépendante de la qualité. Une production peut être stable et en même temps comporter de nombreux défauts. Dans ce cas, le taux de défauts reste sensiblement constant. Ainsi, pour améliorer la qualité, il faut modifier le système dans son ensemble.

Deux indicateurs permettant d'appréhender la notion de capabilité des processus sont mis en place:

C_p : (ou indice de capabilité) compare la performance attendue et la performance obtenue

$$C_p = IT / DO = (L_s - L_i) / 6 \sigma$$

Cpk: (ou coefficient de capabilité) permet d'appréhender que les résultats sont bien centrés sur les spécifications.

$$Cpk = \min [Ls-X/3, X-Li/3 \sigma]$$

Interprétation :

Un procédé est déclaré capable si la dispersion globale est plus faible que l'intervalle de tolérance il faut que l'indicateur Cp soit supérieur à 1

En fait on a toujours $Cp > Cpk$ et la condition de capabilité d'un procédé est :

Condition de capabilité $Cpk > 1,33$ [16]

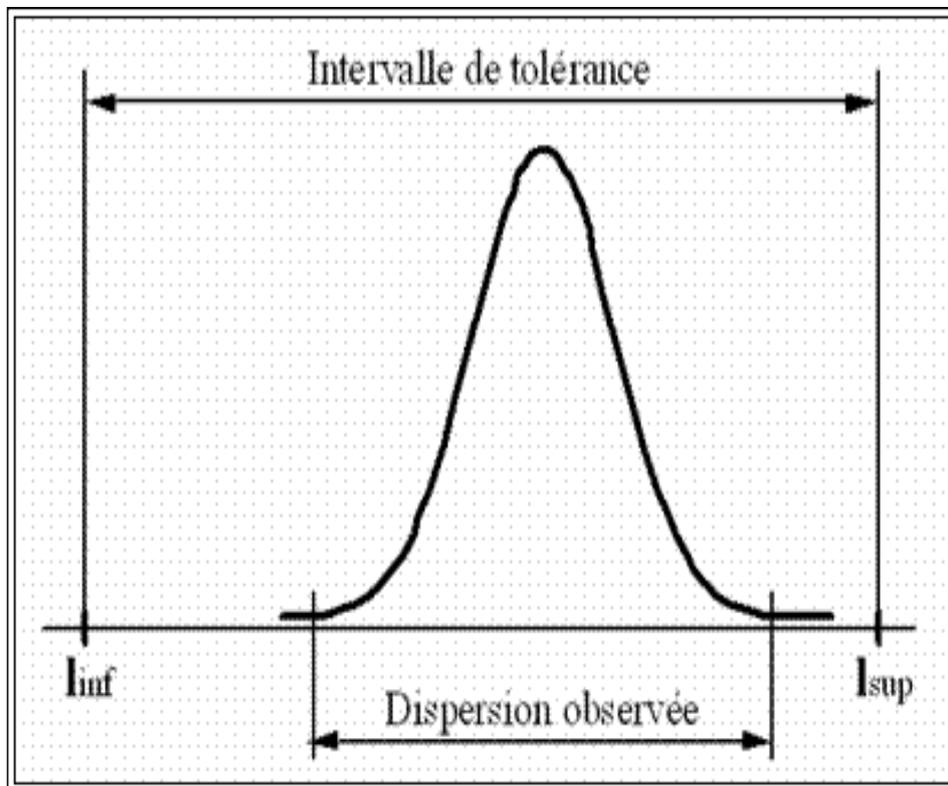


Figure 10 : exemple de capabilité

Partie II :

Processus de réalisation de la Revue Qualité Produit

I. But

Le but du travail était de mettre en place et de réaliser une revue qualité des produits dans un établissement pharmaceutique fabriquant des formes sèches.

Plusieurs produits ont été étudiés, nous allons présenter un seul produit dans ce mémoire.

II. Application à la production des formes sèches

II.1 Les pré requis

II.1.1. Système documentaire

L'élaboration d'une RQP est entreprise au regard de différents documents qui fixent les exigences à respecter en terme de réglementation :

- **L'AMM** : elle permet d'assurer la conformité réglementaire du médicament par rapport aux normes admises en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité. L'AMM est la base référentielle de la RQP.
- **La Pharmacopée européenne** : elle établit les spécifications des matières premières et les méthodes analytiques employées par le laboratoire de contrôle.
- **Les procédures** : toute activité et / ou opération doit être décrite dans une procédure afin d'assurer la reproductibilité en conformité avec les normes en vigueur. Le processus de la RQP est décrit dans une procédure qui détermine clairement la réalisation de cette dernière.

II.1.2. Enregistrements liés à la vie du produit

La RQP a réuni l'ensemble de sources et bases de données disponibles. On y retrouve :

- **Le dossier de lot**

Le dossier de lot est l'ensemble des documents recueillant toutes les informations concernant la production, le conditionnement, le contrôle qualité, et également la libération de lot.

Ce dossier retrace donc tout l'historique du médicament produit, et ce constitue de :

-Dossier de production : il comprend un dossier de fabrication et un dossier de conditionnement (primaire et secondaire).

-Dossier de contrôle qualité : inclue le certificat d'analyse, les bordereaux d'analyse physicochimique et bactériologique du P.F, la fiche d'évaluation du dossier de contrôle.

-Dossier d'assurance qualité : inclue le certificat de libération de lot, et les enregistrements relatifs au médicament.

➤ **Certificat d'analyse**

Fournissent un résumé de l'ensemble des résultats des contrôles réalisés sur les échantillons de produits ou de composants ainsi qu'une évaluation de leurs conformités aux spécifications établies.

➤ **Document de gestion de modification**

Est un document permettant de demander, d'approuver et de suivre la mise en œuvre d'une proposition de modification.

➤ **Rapport de validation**

Le rapport de validation est un document qui contient les informations permettant de faire reconnaître son expérience liée au processus validé.

➤ **Fiche d'anomalie (annexe 2)**

C'est un document permettant de renseigner l'anomalie, sa date d'apparition, sa description, et sa classification, ainsi que les actions prises face à cette dernière.

➤ **Cahiers des charges**

Sont agréés entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour les activités externalisées.

➤ **Fiche de réclamation (annexe 3 et 4)**

C'est une fiche qui renseigne sur la réclamation, sa date d'apparition, sa description, ainsi que les actions prises face à cette dernière.

II.2. Contenu

Le rapport de la Revue Qualité Produit répond à l'évaluation des données et des documents. La procédure établie par le site de production suit un modèle de quelques chapitres. Cependant, nous avons intégré d'autres parties figurant en plus dans les BPF européennes, car nous avons jugé que c'est plus pertinent pour la revue. Les différentes revues constituant la RQP sont détaillées plus bas en précisant le but de chacune :

1. Revue des lots concernés

Le but de cette revue est de présenter l'historique des lots fabriqués sur la période d'étude.

2. Revue des matières premières et articles de conditionnement

Cette revue consiste à :

- Vérifier toutes les MPs et les ACs utilisés pour la fabrication d'un produit donné.
- Identifier les tendances en cas de prise d'une action spécifique par rapport à ces MPs et ACs, et, le cas échéant, lorsque celles-ci proviennent d'une nouvelle source d'approvisionnement.
- S'assurer de la justesse par rapport aux spécifications des ses matières.

Dans le but de bien connaître ses matières premières et ses fournisseurs afin d'avoir une homogénéité de la qualité des produits ainsi que garder les bonnes relations concernant les meilleurs fournisseurs.

3. Revue des changes control

Cette revue consiste à :

- Décrire toutes les modifications apportées qu'elles soit directement ou indirectement en relation avec le produit obtenu.
- Déterminer les causes qui ont contribué à effectuer ces changements.
- Vérifier si les résultats de ces changements sont conformes aux spécifications.
- S'assurer que les enregistrements correspondants sont conservés.

4. Analyse de tendances des données de production et de contrôle

4.1 Contrôle en cours de production

L'ensemble des IPC sont considérés dans cette revue en regard des critères d'acceptation, dans le but de maîtriser tous les paramètres.

4.2 Résultats analytiques sur produit fini

Revue des résultats des tests analytiques effectués sur les lots concernés accompagné de leurs analyses de tendance respective. Cette revue met en évidence l'ensemble des résultats hors spécifications OOS et les non-conformités ayant conduit à des refus de lots.

5.Évolution des rendements de production

Cette revue concerne les rendements de fabrication et également ceux du conditionnement dans le but de mesurer la pertinence du procédé de fabrication, permettant ainsi de détecter les taux de pertes à différents niveaux.

6. Evaluation des déviations

Pour cette évaluation, il s'agit de reprendre toutes les déviations qui ont eu lieu, à partir des fiches d'anomalies renseignées et les investigations correspondantes dans le but de :

- Connaître les causes de déviations.
- Identifier les causes racines de ces déviations.
- Voir la récurrence de ces déviations par rapport aux causes.

7. Evaluations des OOS

Il s'agit de prendre en compte tous les résultats hors spécifications qui ont été rencontrés lors du contrôle d'un produit donné et pour la période correspondante, de les analyser dans le but de détecter les défauts qui ont été à l'origine de ces résultats au cours de la production.

8. Evaluation des réclamations

Pour cette revue l'évaluation consiste à :

- Décrire toutes les réclamations qui ont eu lieu au cours de cette période par rapport à un produit donnée en nombre et motif.

- Identifier les causes des dysfonctionnements qui ont conduit à ces réclamations.
- Vérifier les investigations qui ont été menées pour la gestion de ces réclamations.

9. Evaluation des données de stabilité

Pour cette revue, il s'agit de déterminer si le produit reste conforme aux spécifications, dans les conditions de stockage précisées. On pourra également vérifier que les méthodes d'études et de contrôles utilisées sont appropriées pour suivre la stabilité.

10. Pharmacovigilance

Le rôle de la pharmacovigilance présente dans ce chapitre, se justifie par une approche modulaire consistant à reprendre toutes les plaintes du marché, il s'agit donc de mettre l'accent sur tous les lots qui ont subi un retour, une réclamation ou un rappel et aussi les investigations correspondants dans le but de :

- prendre en charge tous les processus qui ont abouti au refus.
- les analyser par ordre de gravité.
- mettre en place les ressources nécessaires pour passer à l'action afin de les améliorer.

11. Validation

Le but de cette revue est de renseigner sur les états de validation et de qualification des différents processus, équipements et utilités, entrant dans la production du produit, et donc voir la nécessité de revalidation, requalification et ceci par rapport à l'analyse des dates dans les rapports.

12. Revue des variations de la D.E

Il est judicieux de garder seulement les variations touchant à la qualité. Cette revue concerne les variations soumises, accordées, et refusées.

Lorsque des variations sont refusées, il est intéressant de faire le point sur les raisons du refus.

13. Revue des engagements

Lors de l'approbation des D.E, les autorités donnent leurs accords sous réserve de données supplémentaires, comme les études de stabilité par exemple.

Cette revue est un bon moyen de faire le point sur ces exigences.

14. Revue des contrats et cahier des charges

Dans cette revue, on dresse la synthèse des accords existant entre le donneur d'ordre et le sous-traitant .Ces accords établissent les responsabilités de chacun.

Le but de cette revue est de vérifier, que tous les documents sont correctement établis et réellement opérationnels.

15. Conclusions et recommandations

La revue qualité produit se termine par une conclusion retraçant les principaux points relevés lors de la réalisation, et s'achève par une liste d'actions correctives .Lors de la construction du plan d'action, la direction tiendra compte des actions à mettre en place afin d'éviter toute récurrence ayant eu un impact sur la qualité du produit.

II.3. Méthodologie

II.3.1. Processus global de réalisation

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, la RQP peut être résumé par le fait de recueillir toutes les données pertinentes engendrées lors de la production des produits, afin de réaliser une analyse de tendances. De ce fait, nous pouvons schématiser le processus de la RQP selon la boucle d'amélioration continue de la qualité représentée par la roue de Deming, qui sera ainsi découpée en 4 parties :

➤ Planifier

Il s'agit de planifier les différentes tâches à effectuer, ainsi que déterminer la période couverte par la RQP et son contenu.

➤ Réaliser

Il s'agit de collecter et analyser les données relatives au produit.

➤ Valider

Il s'agit de faire approuver le rapport de la RQP.

➤ Améliorer

Il s'agit de proposer des actions d'amélioration, afin de maîtriser les écarts mis en évidence par l'analyse des données.

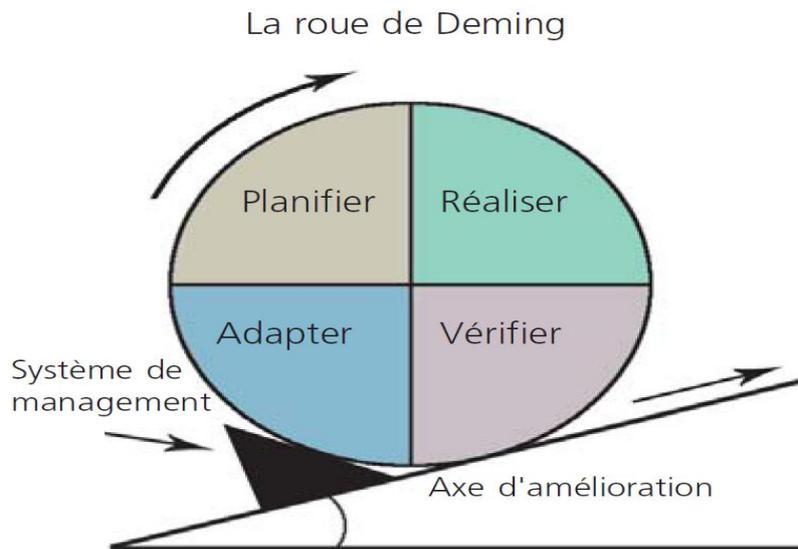


Figure 11 : les 4 étapes clés de la RQP

II.3.2. Fréquence de constitution de la Revue Qualité Produit

La configuration d'un rapport annuel d'examen des produits varie en fonction des différents produits et en fonction des exigences en matière de documentations spécifiques d'une entreprise.

Typiquement la RQP comprend tous les lots fabriqués, que ce soit des lots libérés ou rejetés pendant la période de temps couverte par l'analyse, qui sera identifiée précisément en fonction du nombre de lots fabriqués.

La différence entre les exigences est que : le guide FDA définit une fréquence annuelle pour l'APR et qui ne doit en aucun cas dépasser une période de 12 mois, même dans le cas où le nombre de lots de produits est important, il existe une notion d'un nombre représentatif de lot

basé sur une méthode d'échantillonnage , et ceci sous la crainte que " les problèmes potentiels avec les normes de qualité des produits peuvent passer inaperçues et ainsi retarder la reconnaissance de la nécessité de réviser les spécifications ou les procédés de fabrication ou de contrôle» . [17]

Selon la procédure en vigueur à CLP, la fréquence de constitution d'une RQP est en fonction du nombre de lots fabriqués par an pour un même produit, cela s'explique par la possibilité d'extension de la fréquence d'examen au-delà d'une année.

Tableau 2 : fréquence d'établissement des RQP

Nombre de lots fabriqués par an	Fréquence d'établissement des RQP
Plus de 20 lots par an	1 RQP par an
De 6 à 19 lots par an	1 RQP tous les 2 ans
De 1 à 5 lots par an	1 RQP tous les 4 ans

Ce tableau peut être justifié que lorsque il ya moins de 5 lots de produits qui sont fabriqués dans la période d'examen. La RQP peut être retardée jusqu'à ce que les autres lots soient disponibles ou alors jusqu'à ce que la prochaine période d'examen arrive, c'est à dire après quatre ans, tous les lots seront examinés.

La même explication s'applique quand il ya plus de 6 lots jusqu'a 19 lots pendant deux ans, et enfin lorsqu'il ya plus de 20 lots par an, La RQP se situe sur une base annuelle.

Aussi le guide FDA interdit le regroupement des différents produits en dépit de leurs production en utilisant des procédés similaires, ou de toute autre approche similaire, parce que le caractère unique de chaque processus de production et les spécifications des produits peuvent entraîner des résultats différents de fabrication [18].

Tandis que le guide BPF stipule que "*examens de la qualité peuvent être regroupés par type de produit (par exemple, des formes posologiques solides, des formes posologiques liquides, produits stériles) où scientifiquement justifiée.*"

Dans le cadre de la mise en place de la RQP, pour notre cas de figure, l'exploration des données commence par un examen pour chaque type de produit avec des produits individuels mis en évidence. Il est nécessaire de soutenir les tendances et / ou identifier les améliorations de produits ou de procédés. Plusieurs critères peuvent être pertinents pour fournir cette justification et qui comprennent:

- Le système établis se porte sur des fonctionnalités de reporting par type de produit.
- La tendance est moins pertinente entre les types de produits par rapport aux produits individuels.
- Les détails de chaque produit ne sont pas perdus lors des examens de type de produit. De ce faite, les examens effectués au cours de cette période et pour la première fois seront pris en compte dans le cadre de la prochaine révision, cela constituera une attente des différentes exigences.

II.3.3. Choix des paramètres à analyser

Concernant le chapitre dédié : analyse de tendances des données de production et de contrôle, des ateliers ont été réalisés pour chaque produit avant de commencer la récolte des données.

Ces ateliers ont été organisés dans le but de faire un choix concernant les paramètres d'un produit donné et de prendre parmi eux les plus pertinents pour l'analyse, ceci s'explique par le faite :

- D'étudier les paramètres habituels
- D'étudier les paramètres qui sont plus difficile à recueillir et à analyser mais sans perdre de temps afin de mieux valoriser le travail.

Cette organisation se définit par des réunions d'un groupe pluridisciplinaire : généralement ils étaient présent les responsables des services concernés par le sujet, on utilisant le brainstorming, après avoir clairement définit l'objectif de l'étude qui est : le choix des paramètres critiques.

Nous avons aussi utilisés le diagramme d'Ishikawa qui se présente sous ses origines des 5 M qui sont : Méthode, Milieu, Matériel, Main d'œuvre, Matière, qui nous a aidé à démontrer la relation pour chaque M à un paramètre donné, d'où la nécessité de revoir ce paramètre par exemple.

De nombreuses idées ont été proposées à la fin de ces ateliers, nous avons enfin regroupés les différents paramètres choisis au cours de la production et pour le contrôle du P.F, sous forme de données d'entrée.

II.3.4. Analyse des tendances

Qu'est-ce qu'une tendance ?

Elle peut être définie comme suit : c'est une représentation synthétique d'un ensemble de données pour un paramètre spécifique qu'il soit quantitatif ou qualitatif.

➤ Objectif d'une analyse de tendance :

Un processus visant à la modélisation des données recueillies , après la phase de collecte, qui va permettre de faire un état des lieux, de mettre en évidence les écarts, et d'identifier les causes de ces écarts [19] à partir de l'étude d'indicateurs importants de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit .

Et donc on définit les tendances pour paramètres quantitatifs pour notre cas précis :

- Limites inférieures et limites supérieures de tolérance : sont définies dans le dossier de lot, à l'intérieur desquelles doivent se trouver les résultats caractéristiques suivis.
- La moyenne : qui caractérise la position de la dispersion.
- L'Ecart type : qui caractérise la dispersion des valeurs de part et d'autre de la moyenne.
- L'étendue : c'est l'écart entre la plus petite et la plus grande valeur observée
- La loi normale : Approche **probabiliste**

L'approche probabiliste est basée sur des calculs statistiques et la nécessité d'avoir une distribution normale.

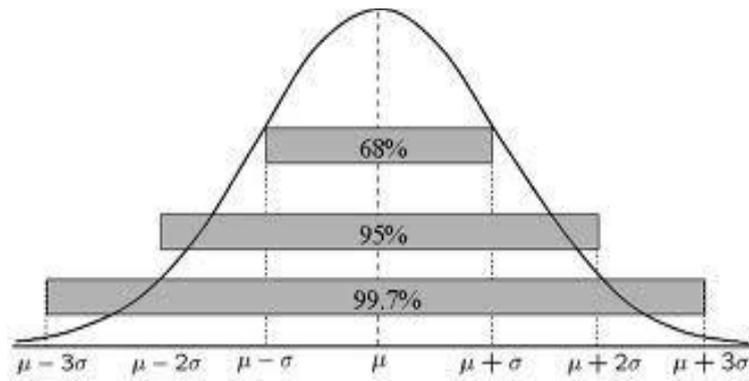


Figure 12: Intervalles de confiance selon la loi normale

- Les limites d'alerte ont été établies selon un intervalle de confiance $\pm 2\sigma$: 95% des valeurs seront comprises entre ces limites ; la probabilité qu'une valeur s'écarte de cet intervalle est de 5%.
- Les limites critiques ont été établies selon un intervalle de confiance $\pm 3\sigma$: 99,7% des valeurs seront comprises entre ces limites ; la probabilité qu'une valeur s'écarte de cet intervalle est de 0,3%.

Cela signifie que :

- Les limites d'alertes: Ce sont des valeurs qui lorsqu'elles sont dépassées, signalent une dérive par rapport aux conditions opératoires. Ces valeurs n'ont pas d'incidence sur la qualité du produit et ne nécessitent pas une action.
- Les limites critiques: Ce sont des valeurs distinctes des limites de spécifications du produit, qui lorsqu'elles sont dépassées, signalent une dérive par rapport aux conditions opératoires normales et nécessitent une action.

Une autre tendance s'ajoute qui est :

- La valeur cible : le paramètre doit être dans un intervalle d'acceptation autour de cette valeur. Cependant le calcul du pourcentage de l'écart entre les limites choisies et la valeur cible peut nous indiquer sur la position exacte du paramètre par rapport à cette valeur.

Après visualisation des graphes obtenus à partir de ces indicateurs, nous avons pu faire des commentaires relatifs à des points hors normes et qui méritaient l'attention, et ceci, pour des résultats qui se situent à l'extérieur des intervalles de tolérance.

II.4 Etude de cas : Poudre pour suspension buvable

II.4.1 description du produit et périmètre d'étude

II.4.1.1 Description du produit à analyser

Le tableau ci-dessous résume les informations sur le produit étudié, toutes ces informations ont été extraites du dossier d'enregistrement du produit.

Tableau 3 : informations sur le produit (poudre suspension buvable)

Nom	Produit (poudre suspension buvable)
Forme galénique	Poudre pour suspension buvable crème, d'odeur fruitée
Forme	Sèche
N° DE	04/13 G 047 /323
Code article	
Classe thérapeutique	Antibiotique antibactériens de la famille des beta-lactamines du groupe amino-penicillines (J :Anti infectieux)
Durée de validité	36 mois
Modèle officinal	Flacon 60ml
Indication	Traitement des infections bactériennes à germes sensibles Ce médicament est indiqué également chez l'adulte dans le traitement de certains ulcères de l'estomac ou du duodénum
Voie d'administration	Voie orale
Classification (vital, essentiel, non essentiel)	Essentiel

II. 4.1.2 Diagramme de production du produit

Le diagramme suivant représente le procédé de production, ce qui permet d'avoir une vision globale des principales étapes de la production.

Ce diagramme est extrait du dossier de lot, à partir du diagramme de production détaillé, qui mentionne notamment les durées de chaque étape, ainsi que les contrôles effectués,.... Cependant pour des raisons de confidentialité, cet extrait est beaucoup moins exhaustif, et pris d'une manière générale.

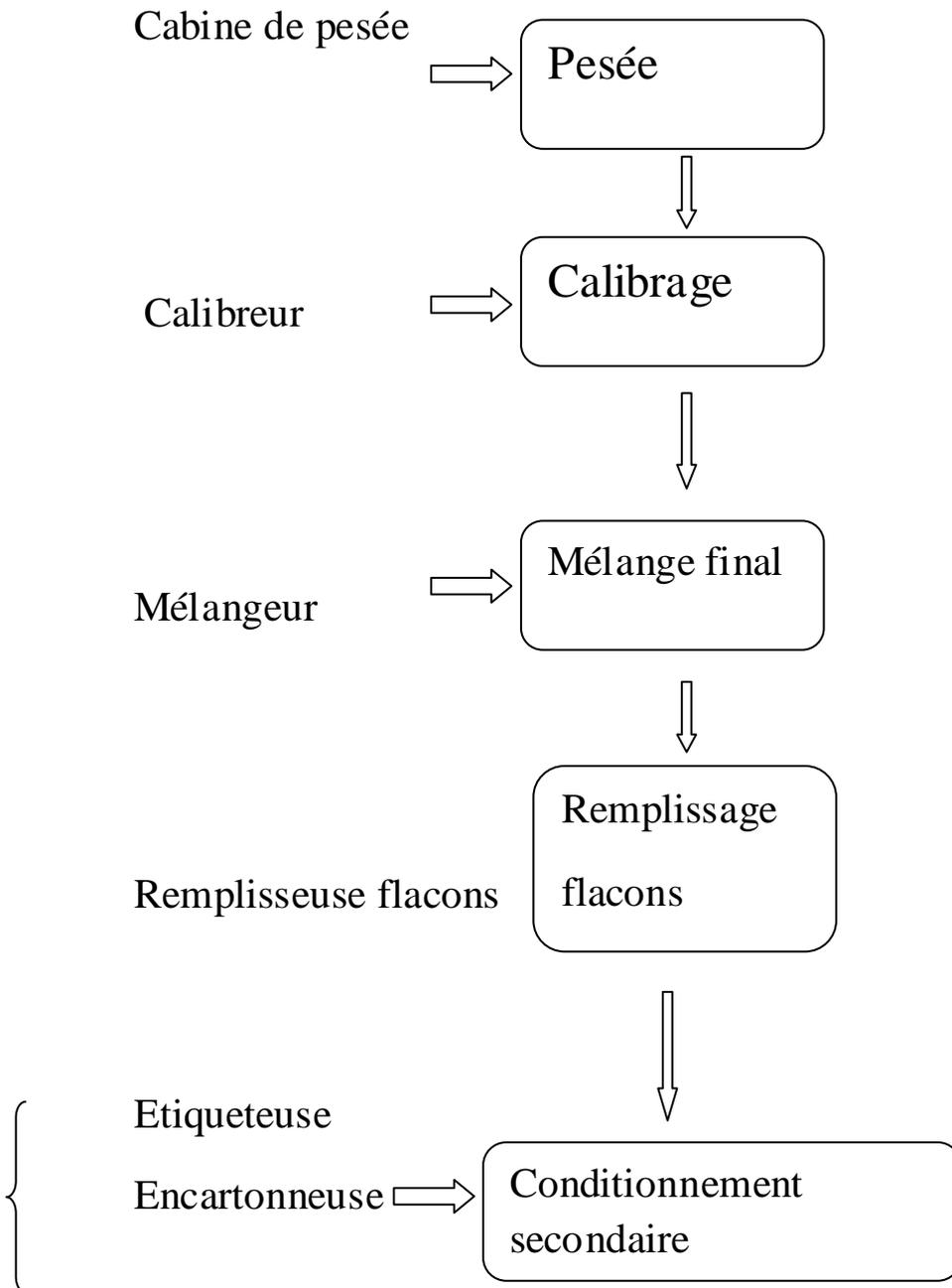


Figure 13 : Diagramme de production de poudre pour suspension buvable

II.4.2 Calcul de la périodicité

En ce qui concerne notre spécialité, le tableau ci-dessous résume le calcul du nombre de lots fabriqués durant les deux années 2012 et 2013. Et donc la revue est réalisée pour l'année 2013 pour le produit : poudre pour suspension buvable.

Tableau 4: calcul du nombre de lots

Produit	Nombre de lot / an	
	2013	2012
Produit (poudre pour suspension buvable)	19	25

II.4 .3.Extraction des données

II.4.3.1. Collecte et traitement des données

Après détermination des éléments à relever, un plan de collecte a été réalisé et qui correspond tout simplement à un tableau Excel dans lequel sont répertoriées l'ensemble des types de données, qui ont été mesurées.

Après avoir défini la taille de lot, les différents champs ont été renseignés, pour cadrer cette collecte, et ceci par rapport au calcul effectuer pour la fréquence vue précédemment. Ce qui a constitué une feuille de relevé des données.

Cette feuille nous a servis à exploiter ces données, de par l'analyse statistique : calcule des (moyennes, étendues, capacité, etc...) notamment dans la réalisation de tous les graphes.

	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1														
2	N° Lot													
3	durée (min)	700	734	199	480,4	414	468	349	270	208	302	223	359	259
4	durée(1) (min)	28,5	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
5	durée(2) (min)	14	20	20	20	20	20	20	20	20	18,75	20	20	20
6	perte (Kg)	0,0096	0,017	0,017	0,0433	0,0145	0,023	0,0026	0,026	0,0578	0,008	0,004	0,008	0,021
7	reconciliation %	99,98	99,97	99,97	99,96	99,97	99,98	99,97	99,98	99,88	99,98	99,98	99,98	99,98
8	redement	99,98	99,97	99,97	99,96	99,97	99,97	99,97	99,98	99,97	99,98	99,98	99,98	99,98
9	exage tour de la vice sans fin	829	815	817,5	826,25		846,27	842,5						
10	osse arbre homogénéisateur	800	800	800	800		800	800						
11	nce de remplissage (fls/min)	41	37,25		38,5		37,5	37						
12	Vitesse visseuse	7,5	7,9		7,95		7,5	9,5						
13	Masse moyenne	30,05	30,15	30,227	30,18	29,99	30,15	29,97	30,23	30,076	29,9375	30,18	30,1525	30,01
14	perte poudre fin trémie (Kg)	5,785	7,306	7,306	7,653	7,331	8,906	5,394	7,923	6,306	6,244	7,27	5,34	5,255
15	Perte poudre aspirateur (Kg)	1,304	1,882	1,882	0,469	1,476	1,862	1,374	1,403	2,094	1,082	0,832	1,295	3,4
16	flacons non conforme	123	32	32	83	37	119	36	22	57	40	15	37	144
17	bouchons non conforme	1446	1350	1350	1209	1325	1420	1443	1282	1454	1220	1260	1169	1498
18	Rendement	99,02	98,89	98,89	98,94	98,93	98,74	99,09	98,91	98,96	99,1	99,95	99,17	98,77
19	Reconciliation	99,72	99,77	99,97	99,73	99,77	99,76	99,76	99,8	99,67	99,83	99,73	99,83	99,6
20	Perte en cours de conditionnement	4	1		5	3					3		3	/
21	Reconciliation	98,92	99,59	99,18	99,01	99,33	98,86	99,06	99,02	98,86	98,75	99,17	99,49	99,49
22	dosage Amoxicilline (g)	3,03	3,05	3,03	3,14	2,96	2,92	2,87	3,13	3,08	3,01	3,01	2,92	2,99
23	Dosage benzoate de sodium (mg)	60,01	57,26	60,08	60,99	57,26	60,53	64,14	64,87	61,79	59,01	59,66	54,54	64,09
24	masse moyenne (g)	30,33	29,79	29,84	30,04	29,7	30,03	29,83	29,96	30,09	30,04	29,67	29,88	29,96
25	PA	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Figure 14 : Exemple de la feuille de relevé des données

II.4.3.2. Type de données

Il y a deux types de données

Données quantitatives : elles concernent :

- Les résultats des contrôles du P.F et en cours de fabrication.
- Les valeurs des rendements obtenus au cours des différentes étapes de production.
- Les résultats des études de stabilités.

Données qualitatives :

- Les observations du dossier de lot.
- Les observations des résultats des études de stabilité.
- Le relevé des fiches d'anomalies sur la période considérée.
- Le statut et les conclusions des rapports de validation

II.5 Synthèse et élaboration du rapport

La RQP se présente sous forme d'un rapport construit sur la base des exigences réglementaires

II.5.1. Introduction

L'introduction indique :

- La présentation générale du produit
- La date de la revue

II.5.2. Résumé global

Evaluation et conclusion de toutes les informations collectées dans la RQP.

II.5.3. Les chapitres de la RQP

❖ Revue des lots concernés

Dans cette revue, nous avons établi la liste des lots concernés pour l'examen, avec le numéro de lot pour chacun, sa date de fabrication, sa date de conditionnement, et sa date de libération.

Tableau 5 : Historique des lots du produit (poudre pour suspension buvable)

(poudre pour suspension buvable)			
N° Lot	Date de fabrication	Date de conditionnement	Date de libération
3567	05/02/2013	10/02/2013	15/09/2013
3568	03/03/2013	04/03/2013	22/09/2013
3569	06/03/2013	10/03/2013	22/09/2013
3570	11/03/2013	13/03/2013	22/09/2013
3571	13/03/2013	17/03/2013	22/09/2013
3572	17/03/2013	19/03/2013	22/09/2013
3573	19/03/2013	21/03/2013	22/09/2013
3574	21/03/2013	25/03/2013	22/09/2013
3575	25/03/2013	28/03/2013	22/09/2013
3576	27/03/2013	01/04/2013	22/09/2013
3577	31/03/2013	03/04/2014	22/09/2013
3578	03/04/2013	07/04/2013	23/09/2013
3579	27/05/2013	28/05/2013	23/09/2013
3580	29/05/2013	30/05/2013	23/09/2013
3581	02/06/2013	03/06/2013	23/09/2013
3582	04/06/2013	05/06/2013	23/09/2013
3583	06/06/2013	10/06/2013	23/09/2013
3584	11/06/2013	16/06/2013	23/09/2013
3585	20/06/2013	23/06/2013	23/09/2013

❖ **Revue des matières premières et articles de conditionnement**

Cette revue prend en compte toutes les informations sur toutes les MPset tous les ACs utilisés pour le produit.

Le tableau ci-dessous résume pour chacun, sa désignation, son code, et le plus important le nom du fabricant

Remarque : pour des raisons de confidentialité, ce tableau ne peut être complet.

Tableau 6 : Description des matières premières et articles de conditionnements du produit (poudre pour suspension buvable)

(suspension buvable)			
Désignation		Fabricant	Code article
P.A	P.A		
Excipients			
ACs primaires	Flacons verre blanc type III 90ml		
	Bouchons		
ACssecondaires	Etiquette flacon		
	Notice		
	Etui		
	Vignette pré-impression		
	Caisse américaine		
	Etiquette caisse		
	Cuillère à mesure 5ml		

➤ **Contrôle des matières premières**

Durant la période d'étude, tous les lots du principe actif ont été contrôlés, et sont conformes aux normes, ces contrôles sont effectués dans un laboratoire extérieur sous un contrat de sous-traitance.

➤ Réclamations fournisseur

Durant la période d'étude aucune réclamation fournisseur n'a été enregistrée, cependant l'analyse des déviations n'a portée aucune cause par rapport aux MPs et ACs , et donc on peut conclure que tous les MPs et ACs n'ont fait l'objet d'écart critique.

❖ Change contrôle

Cette revue des change contrôle prend en compte toutes les modifications apportés au processus de fabrication, de conditionnement, et celle des méthodes de contrôle.

Au cours de l'année 2013, pour la fabrication de ces 19 lots, une modification a eu lieu: changement de fabricant concernant le P.A.

Ce changement se traduit par un rajout d'un autre fabricant, en plus du fabricant habituel, l'objectif était d'améliorer la réactivité du P.A et aussi d'avoir plus de disponibilité de celui-ci.

❖ Analyse de tendances pour les données de production et de contrôle

1. Paramètres contrôlés au cours de production

Les paramètres à contrôler sont : l'aspect de la poudre et l'étanchéité des flacons.

Ces paramètres sont comparés aux spécifications établies, ce qui permet de déterminer le caractère conforme ou non conforme.

Pour les 19 lots étudiés, tous les résultats de ces paramètres sont conformes.

Tandis que la masse moyenne, a fait l'objet d'une analyse complète.

Tableau 7 : Contrôles IPC du produit (poudre pour suspension buvable)

Contrôle	Fréquence	Norme
Masse moyenne	5 Flacons / essai (200flacons)	28.5 - 31.5 g

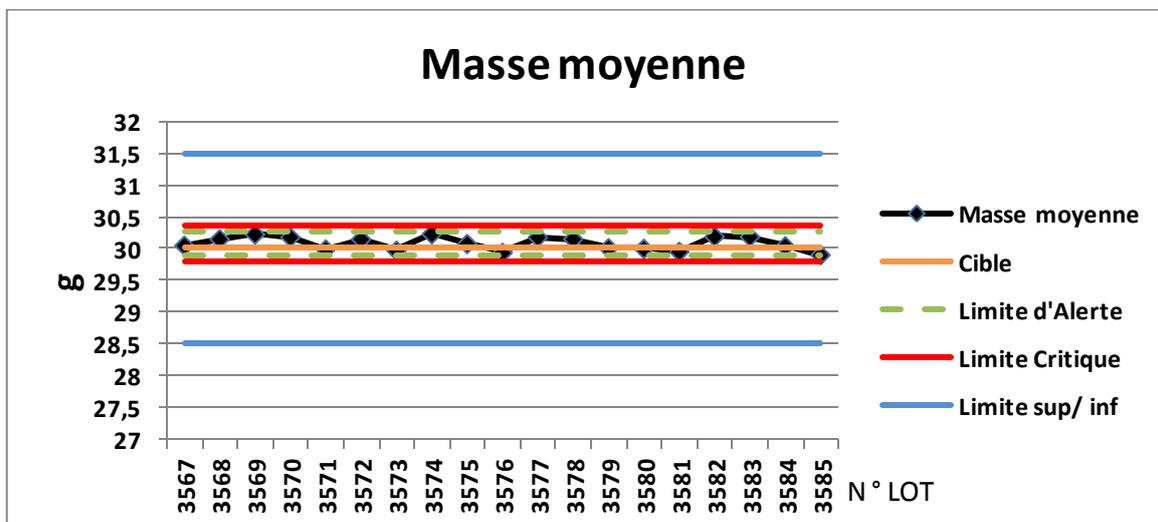
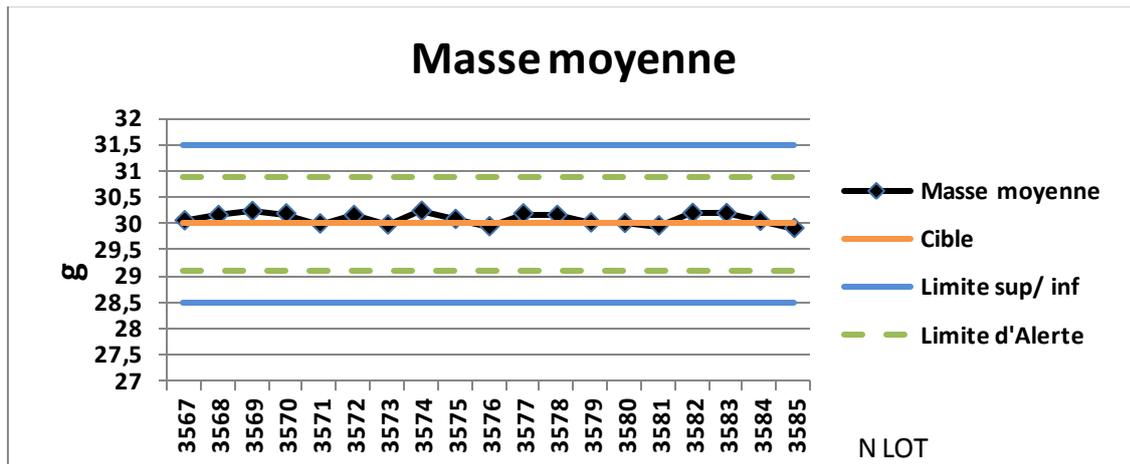


Figure 15 : Evolution de la masse moyenne en (g) pour les tests IPC du produit (poudre pour suspension buvable).

- Moyenne = 30.08

La figure ci-dessus montre les deux graphes : qui sont les cartes de contrôle, ou le résultat obtenu pour chaque lot est représenté par un point.

- Le premier graphe montre l'évolution de la masse moyenne, avec les limites de spécification ; Tous les points sont répartis de façon aléatoire, à l'intérieur de ces limites.

- Le deuxième graphe montre l'évolution de la masse moyenne, avec les nouvelles limites d'alertes et critiques qui ont été fixées, on remarque que tous les lots présentent des masses moyennes situées à l'intérieur de ces nouvelles limites, sauf pour le dernier lot : 3585 qui coïncide avec la limite d'alerte inférieure, on remarque aussi que la répartition est homogène pour les lots par rapport à la valeur cible qui est de 30 g.

Et donc nous pouvons conclure que ce paramètre est maîtrisé.

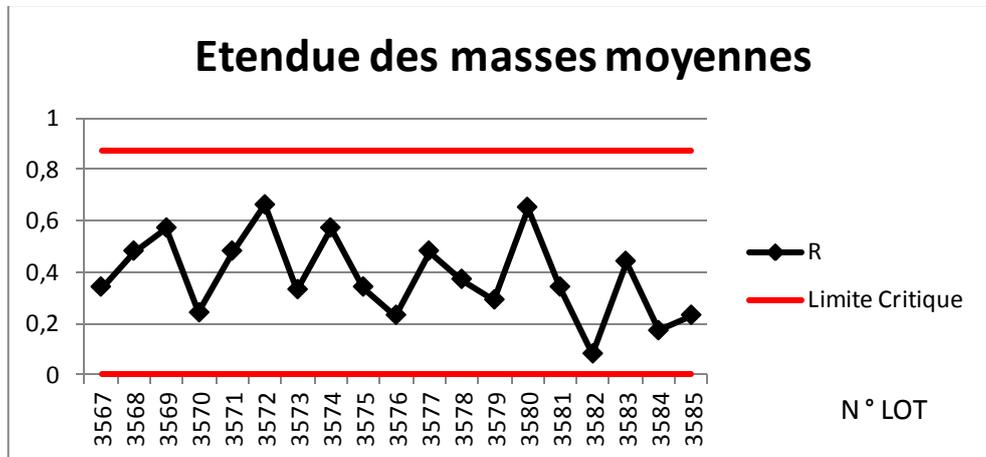


Figure 15 : Etendue des masses moyennes.

La figure ci-dessus est une carte d'étendue qui représente la différence entre deux valeurs max et min ici les limites sont calculées et fixées.

Tous les points se situent entre les limites dans l'intervalle, et donc de même que précédemment, la masse moyenne semble être maîtrisée par rapport à tous les lots analysés.

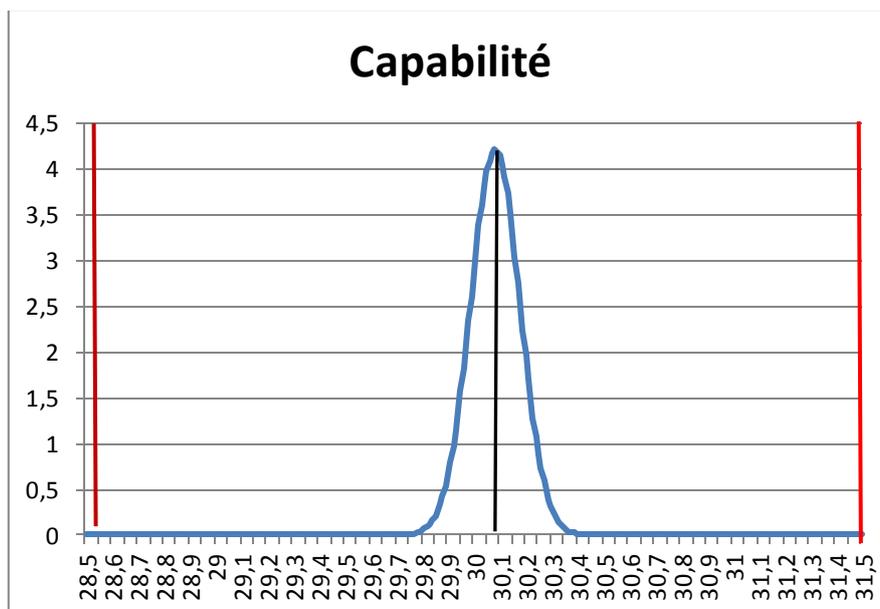


Figure 16 : Capacité(poids de remplissage flacons)

Cpk	4,99235496
Cp	5,2736144

La figure ci-dessus montre la répartition approximée par la loi normale (courbe de gauss en forme de cloche) des données par rapport aux limites des spécifications. On voit ici que toutes les données sont largement comprises à l'intérieur de l'intervalle défini par les spécifications. Celles-ci sont représentées par le trait rouge vertical à 28.5g et 31.5 g

Le tableau montre le calcul des différents indices de capacité :

-L'indice Cpk est représentatif, on peut conclure que le paramètre masse moyenne du produit pour suspension buvable est bien maîtrisé et donc sous contrôle statistique.

-L'indice Cp > 1.33 et donc, on peut conclure que le processus est capable.

2. Contrôles physicochimiques du produit fini

Le dosage du P.A et également celui du Benzoate sont présentés dans cette revue. Le tableau ci-dessous résume les contrôles effectués pour le produit.

Tableau 8 : Contrôles réalisés sur le P.F.

Contrôle	Norme
Dosage d'Amoxicilline	2.85 - 3.15 g
Dosage du benzoate	54 - 66 mg
Masse moyenne	28.5 - 31.5 g
pH de la solution	5.5 – 7
Teneur en eau	≤ 3,3 %

➤ Dosage d'amoxicilline

D

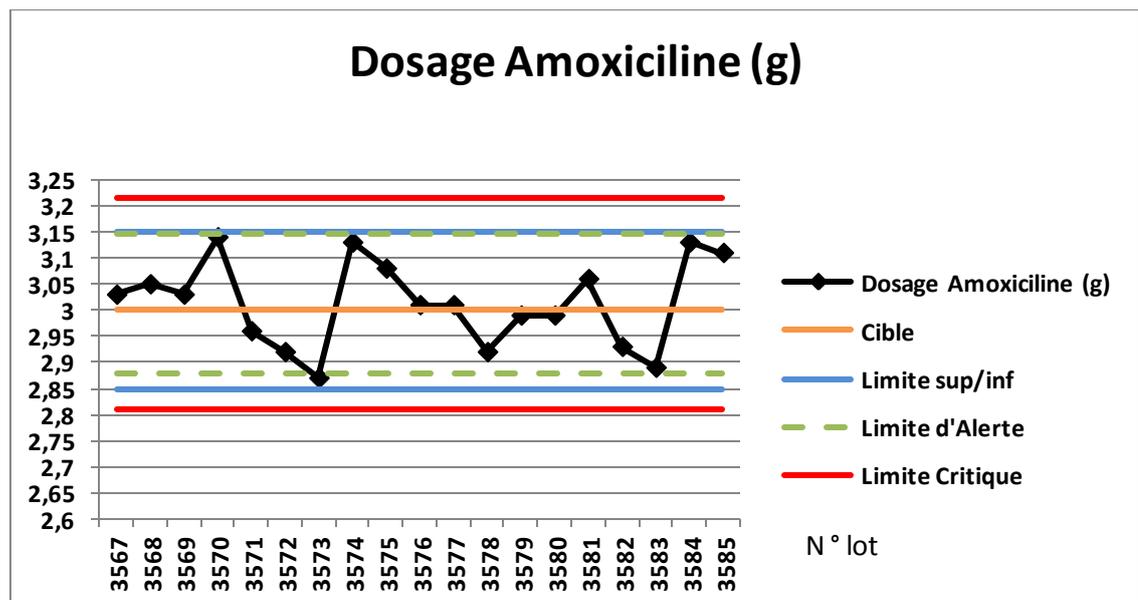
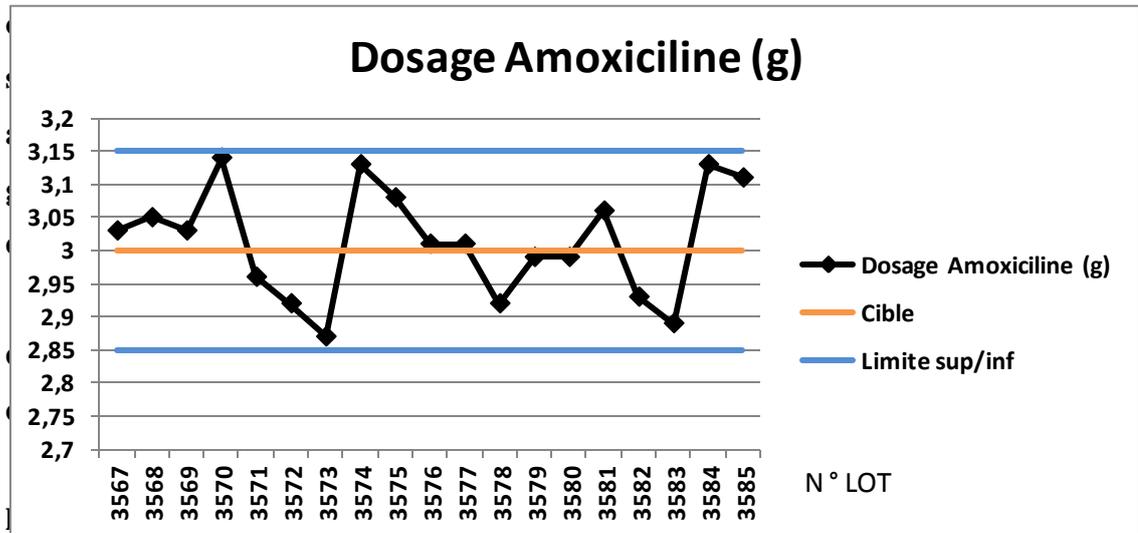


Figure 17 : Dosage du P.A en (g) du produit (poudre pour suspension buvable)

- Le premier graphe représente les différents dosages du P.A, avec les limites de spécifications : tous les points sont répartis de façon non homogène, mais à l'intérieur de ces limites.

- Le deuxième graphe représente les différents dosages du P.A, avec les nouvelles limites d'alertes et critiques qui ont été fixées.

Pour le lot 3572, deux lots de MPs sont été utilisés: le lot KAX07121412 et le lot KAX07121413 dont le dosage du P.A est respectivement 2.92 g , ainsi que pour le lot 3582 deux lots de MPs ont été utilisés: le lot KAX07121436 et le lot KAX07121451 dont le dosage du P.A est respectivement 2.93 g .

La courbe montre que tous les lots sont conformes, vu que leurs dosages se situent à l'intérieur de l'intervalle, cependant la répartition n'est pas homogène pour tous les lots par rapport la valeur cible qui est de 3 g.

➤ Dosage du Benzoate de Sodium

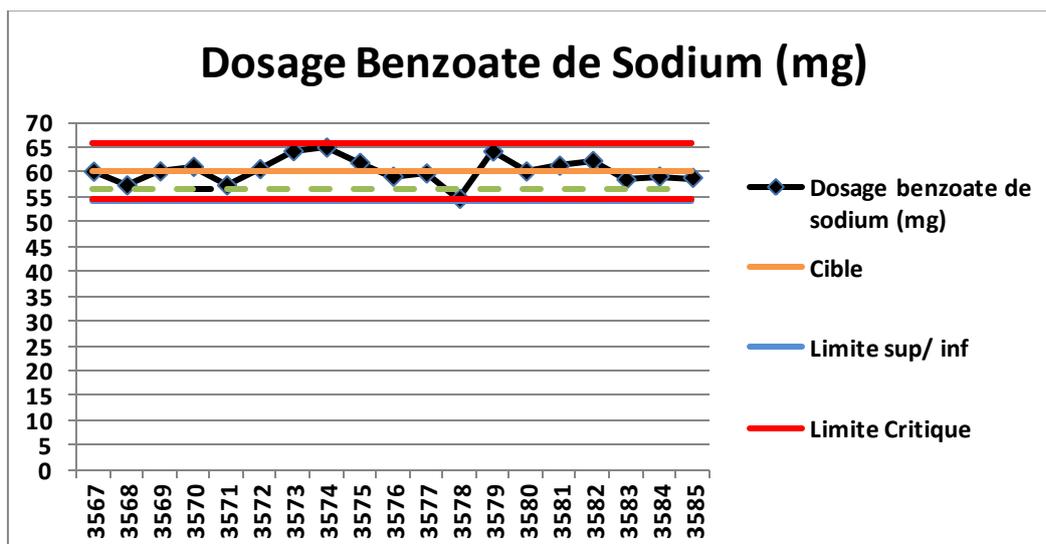
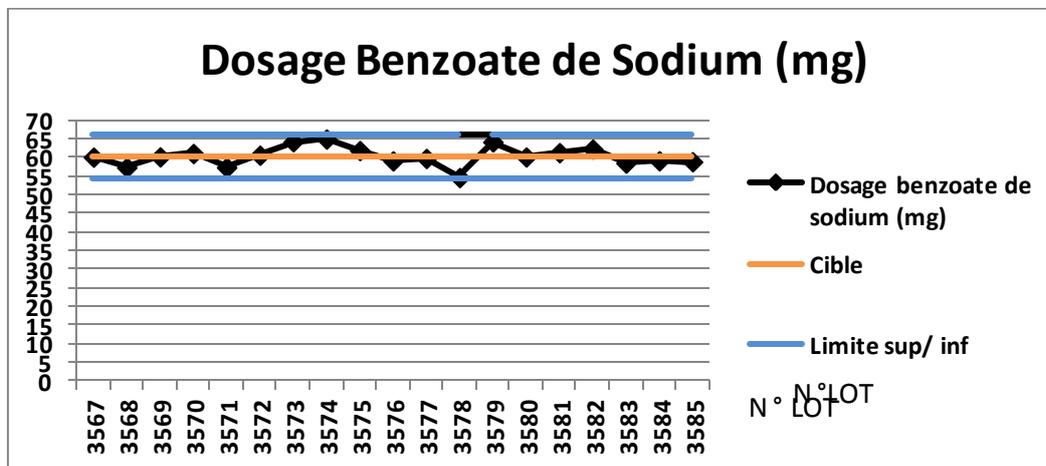


Figure 18 : Dosage du Benzoate de Sodium en (mg) du produit

- Le premier graphe représente les différents dosages du Benzoate de Sodium, avec les limites de spécifications, La courbe montre, que tous les lots présentent un dosage du Benzoate de Sodium situé dans l'intervalle prévue, elles montrent aussi une bonne répartition autour de la cible qui est de 60 mg

- Le deuxième graphe représente les différents dosages du Benzoate de Sodium, avec les nouvelles limites d'alertes et critiques qui ont été fixées. ici les limites critiques sont confondues avec les limites du dossier de lot, on remarque à partir de la courbe, que 3 lots dépassent légèrement les limites d'alertes : 3573,3576, et 3577.

➤ **Masse moyenne**

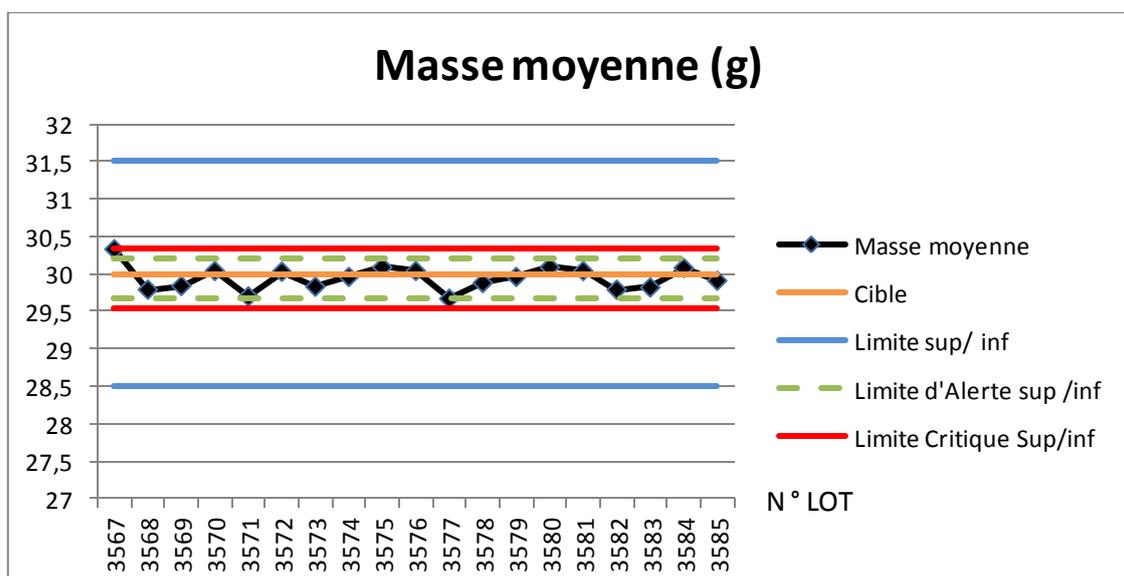
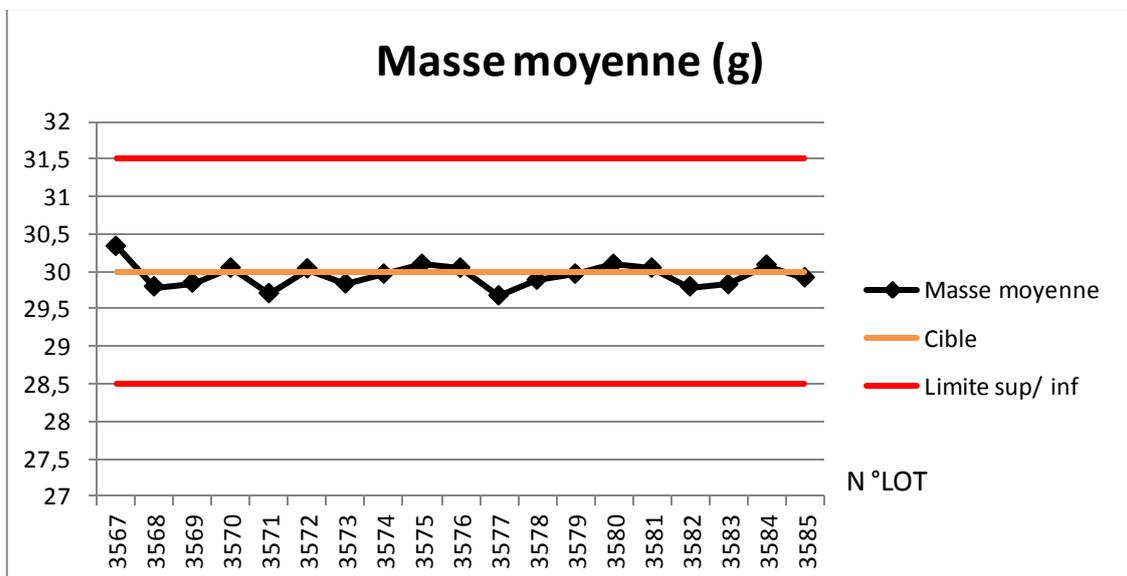


Figure 19 : Evolution de la masse moyenne en (g) pour le contrôle du P.F (poudre pour suspension buvable)

La figure ci - dessus montre les deux graphes, représentant l'évolution des masses moyennes, dans les limites de spécifications, ainsi que celle des nouvelles limites fixées.

A partir des deux courbes obtenues, on ne remarque aucune tendance.

➤ **pH de la suspension**

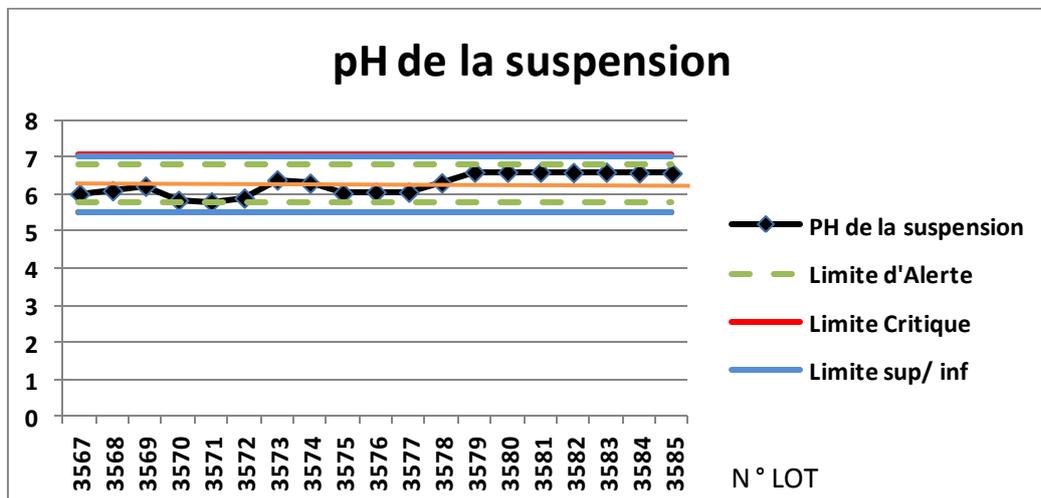
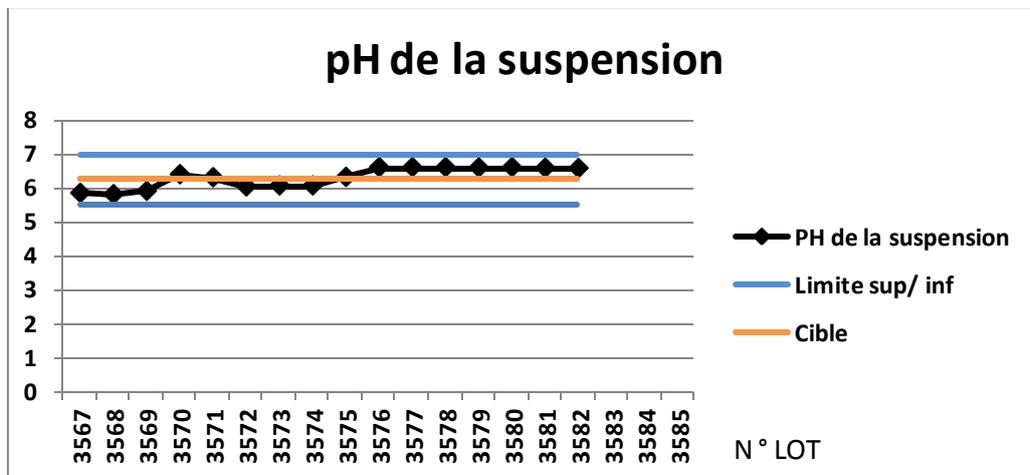


Figure 20 : Mesure du pH de la suspension du produit

La mesure du pH a montré que toutes les valeurs sont conformes, se situent à l'intérieur de l'intervalle entre les valeurs limites, réparties de façon peu homogène, d'ailleurs on remarque que les 7 derniers lots présentent les mêmes valeurs.

Ce paramètre devra donc être surveillé lors des prochaines fabrications.

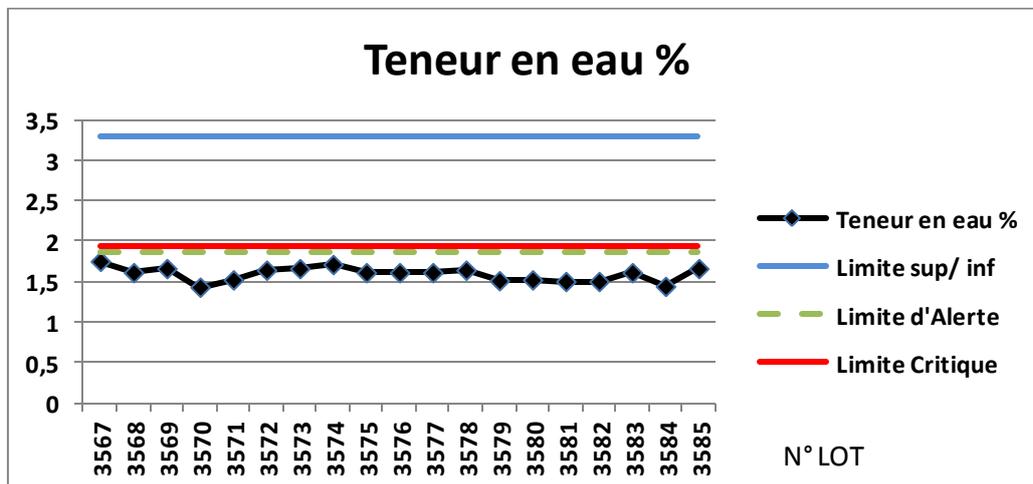
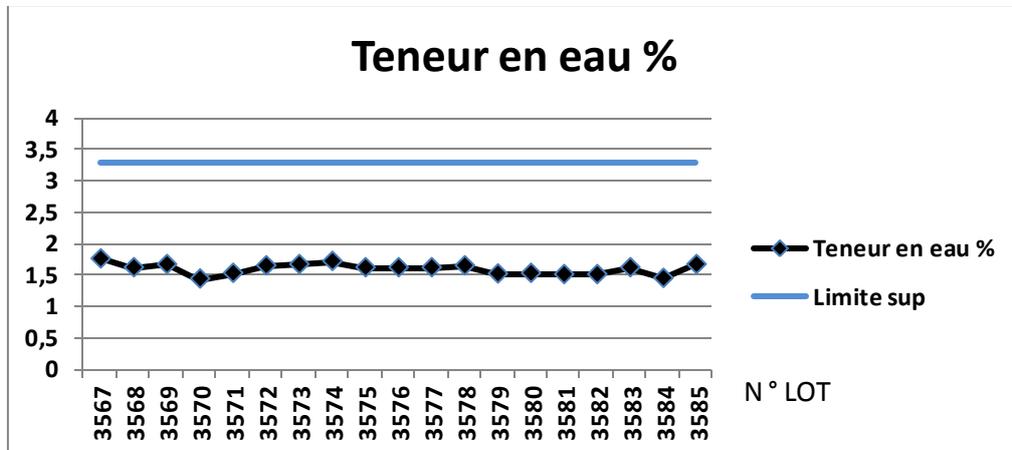
➤ **Teneur en eau**

Figure 21 : Mesure de la Teneur en eau en (%) pour le produit (poudre suspension buvable).

D'après la figure ci-dessus, les valeurs de la teneur en eau relevées pour la production des lots du produit pour suspension buvable sont tous conformes, autour d'une moyenne de 1.53, et donc, ne dépassant pas les limites d'alertes.

Ce paramètre semble maîtrisé, par conséquent aucune action corrective n'est recommandée.

❖ **Evolution des rendements**

Dans cette revue, l'analyse des rendements nous sert comme des indicateurs de production. Les rendements ont été calculés au niveau de la fiche « Bilan de fabrication » contenue dans le dossier de fabrication, pour l'étape de calibrage, l'étape de remplissage des flacons.

Le rendement de lot a été calculé dans le dossier de conditionnement après conditionnement secondaire.

Tableau 9 : Contrôle des rendements

Contrôles	Normes
Rendement de Calibrage	98 - 100 %
Rendement de Remplissage	98 - 100 %
Rendement de lot	96 - 100 %

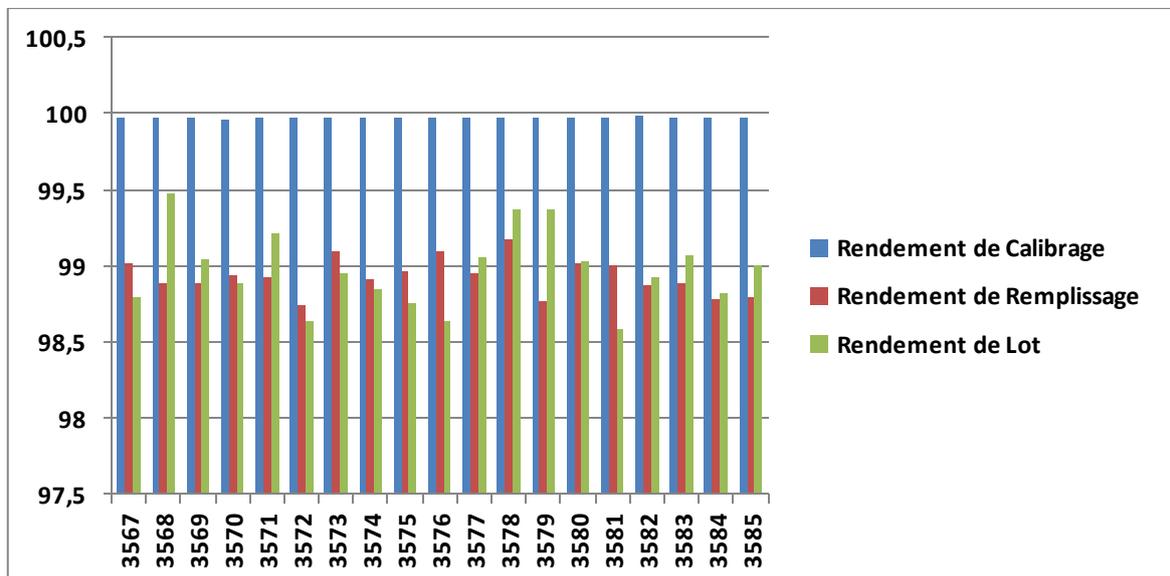


Figure 22 : Evolutions des rendements

La figure 4 montre l'évolution des différents rendements de production.

Les graphiques montrent, pour les rendements de calibrage, que l'évolution est constante

Pour les rendements de remplissage, il y a une très faible variation entre les lots

Pour le rendement de lot, il y a variation entre les différents lots, le lot 3568 présente un bon rendement de production qui est de 99,48 %.

❖ Evaluation des déviations

A partir des fiches d'anomalies se trouvant dans la partie AQ du dossier de lot, celles-ci ont été renseignées par le service détecteur des déviations.

Plusieurs déviations ont été enregistrées, ces déviations concernent plusieurs étapes de fabrication et même lors du conditionnement.

Après avoir établie un bilan des déviations présentées sous forme de tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Bilan des déviations

Nombre de lots fabriqués	19
Nombre de déviations	24
Nombre de lots impactés	12
% de lots impactés par rapport au nombre de lots fabriqués	63%
Nombre de rapports d'investigation ouverts suite aux déviations	0
Lots rejetés	Aucun
Lots retravaillés	Aucun

Il a été intéressant de présenter dans cette revue la répartition de ces déviations :

- Par classe de risque : critique, mineur, majeur

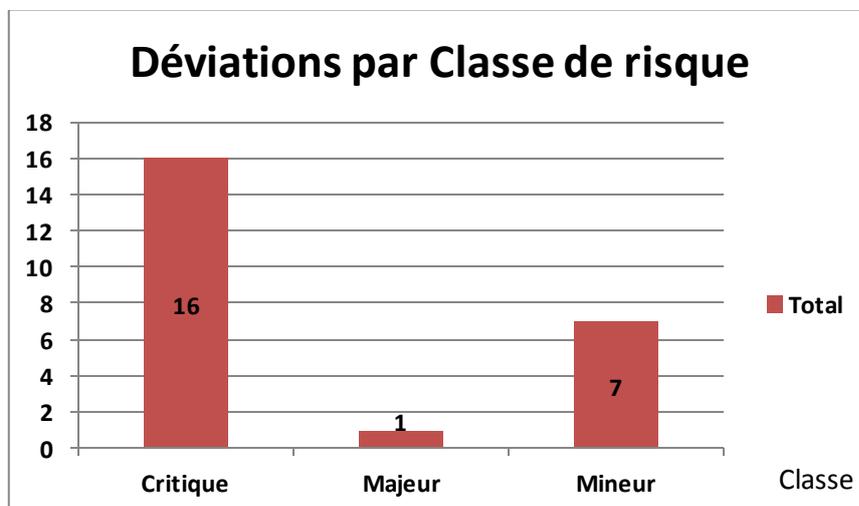


Figure 23 : Répartition des déviations par classe de risque

A partir de cet histogramme, on a pu conclure sur le pourcentage des déviations par classe:

- 67% des déviations sont critiques
- 16% des déviations sont mineures
- 4 % des déviations sont majeures

- Par atelier :

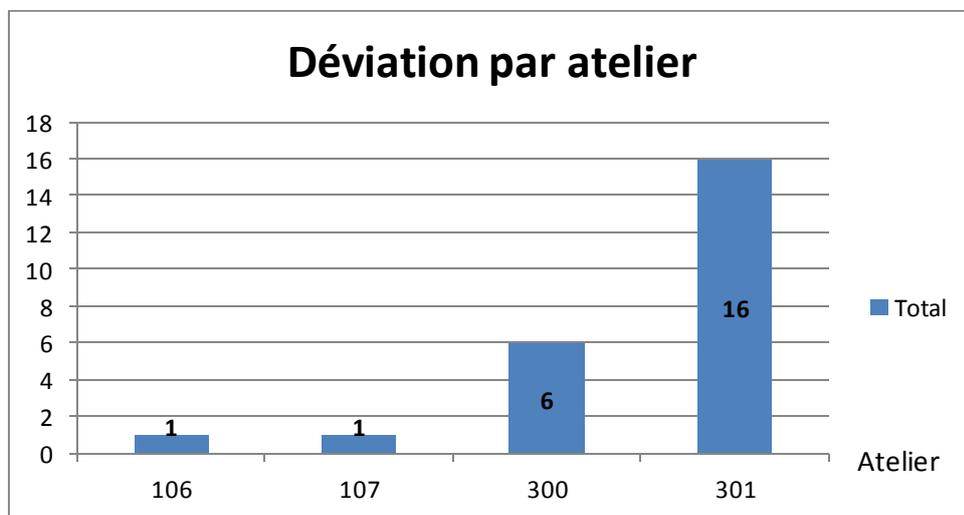


Figure 24 : Déviations par atelier

A partir de cet histogramme, on remarque que sur les 24 déviations rencontrées,

- 65.21 % de ces déviations ont lieu eux dans l'atelier **301** (Remplisseuse flacons).
- 26 % de ces déviations ont eu lieu dans l'atelier numéroté 300 (conditionnement secondaire).
- et les 8 % ont eu lieu pour les deux ateliers 107 et 106, présentant une seule déviation par atelier.

- Par classification des 5 M

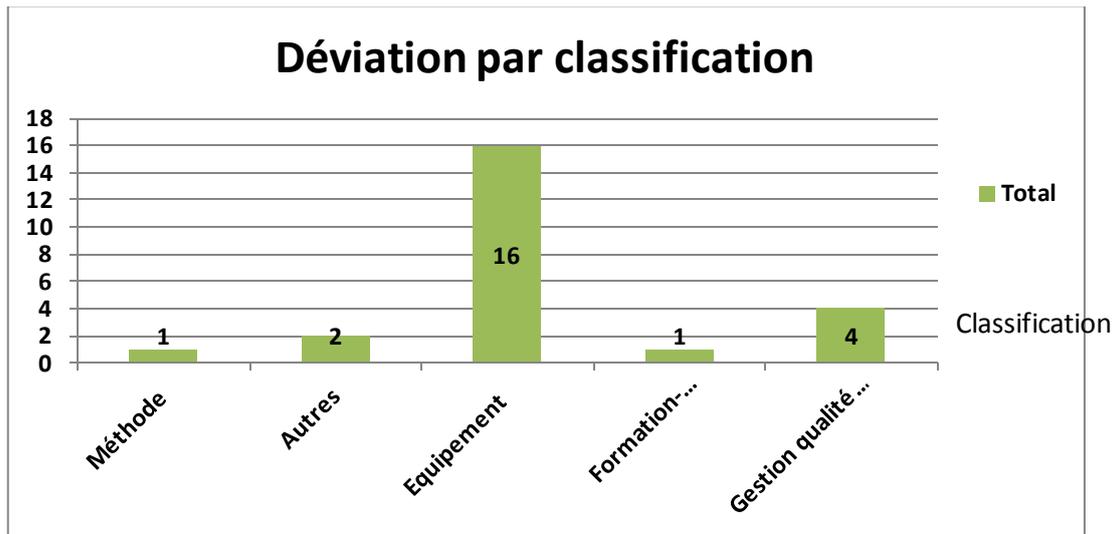


Figure 25 : Déviation par classification des 5 M .

A partir de cet histogramme on peut en conclure que la majorité des déviations rencontrées sont due aux équipements.

- Diagramme de Pareto :

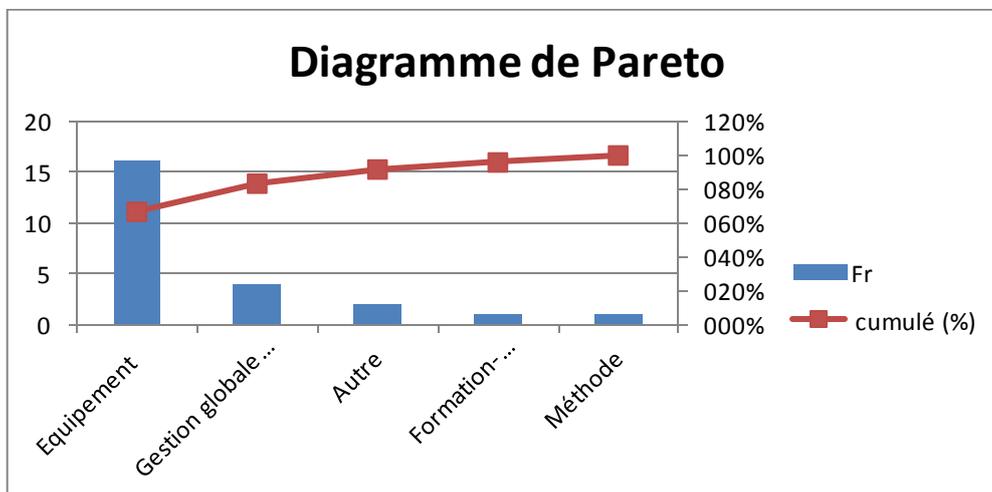


Figure 26 : Diagramme de Pareto des déviations.

Interprétation de la courbe

A partir de la courbe, on remarque que sur les causes des 5 M, 20 % seulement de ces causes présentent environ 75 % de la totalité des déviations rencontrés. Ce déséquilibre correspond approximativement à la loi de 80-20 %. On peut en conclure que les causes qui

sont dues aux équipements, elles seules produisent la majorité des déviations, et pour cela, il est préférable de se concentrer plus sur des équipements qui posent plus de problèmes

❖ **Evaluation des réclamations**

Cette revue concerne que les réclamations clients, il s'agit de faire un bilan sur toutes les réclamations clients qui ont eu lieu durant la période d'étude ainsi que les investigations correspondantes, pour les 19 lots étudiés, aucune réclamation n'a été enregistrée.

❖ Evaluation des données de stabilité

Il s'agit de la revue des résultats analytiques, sortis lors de la période de revue, ici les études de stabilité se sont réalisées sur les 3 lots de validation, réalisées dans le laboratoire sous-traitant.

Le suivi de stabilité à porter sur les paramètres suivants :

- l'Aspect
- l'Uniformité de masse
- Masse moyenne
- Dosage du principe actif
- Dosage du Benzoate de Sodium
- pH de la suspension
- Teneur en eau

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Résultats analytiques des études de stabilité

Lots	Date de mise en stabilité	Conditions de stockage	Résultats analytiques		
			Après 3 mois	Après 6 mois	Après 1 an
3565	12/2012	30° C ± 2 ° C et 65 % RH ± 5 %	Conforme	Conforme	Conforme
		40 ° C ± 2 ° C et 75 % RH ± 5 %	Conforme	Conforme	Conforme
3566	12/2012	30° C ± 2 ° C et 65 % RH ± 5 %	Conforme	Conforme	Conforme
		40 ° C ± 2 ° C et 75 % RH ± 5 %	Conforme	Conforme	Conforme
3567	02/2013	30° C ± 2 ° C et 65 % RH ± 5 %	Conforme	Conforme	Conforme
		40 ° C ± 2 ° C et 75 % RH ± 5 %	Conforme	Conforme	Conforme

L'analyse des rapports de stabilité montre qu'aucune valeur hors norme n'a été relevée, chaque paramètre étudié pour les 3 lots de validation répondent donc conformément aux spécifications.

❖ Pharmacovigilance

Dans cette revue, il s'agit de traiter tous les lots qui ont subi un rappel, un retour, ou une réclamation.

Tableau 12 : R,R,R de lot

Nombre	Rappel	Retour	Réclamation
	Aucun	Aucun	Aucune
Numéro de lot	/	/	/
Motif	/	/	/

❖ Validation

Cette revue concerne toutes les qualifications et validations déjà entreprise et / ou à réaliser.

Il a été intéressant de présenter dans un tableau récapitulatif :

- Les dates de validation des méthodes de production
- Les dates de validation des méthodes de nettoyage
- Les dates de qualification des équipements en indiquant leurs statuts (Validé, en cours, ou à revalider)

❖ Revue des contrats et cahier des charges

Cette revue nous a permis de vérifier si les accords techniques sont à jours et si les responsabilités sont respectées, et en accords avec les BPF.

Dans le cas de notre étude, nous avons constatés que :

- Les cahiers des charges des MPs et également ceux des ACs n'existent pas.
- Les cahiers des charges des équipements n'existent pas.

- Le contrat de sous-traitance (contrôle qualité) : la date de fin du contrat n'est pas mentionnée.

Tableau 13 : Relation de sous traitance

	Contrats	Cahiers des charges
Motifs	Contrôle qualité	Absence
Date de mise en application	01/08/2013	
Mise à jour nécessaire	/	/

❖ **Revue des variations de la D.E**

Cette revue concerne les variations de la D.E soumises, accordées, ou refusées.

Une variation a eu lieu durant la période de notre étude, pour le changement de fabricant du P.A cités dans le chapitre précédent. Cette variation a été acceptée après analyse par 3 lots de validation, qui parmi eux le premier lot (3567) des 19 lots étudiés.

❖ **Revue des engagements**

Un engagement a été pris auprès des autorités pour le rajout du fabricant du P.A, l'objectif été de s'assurer qu'aucun changement n'ai été opéré sur la partie processus, ni sur la partie contrôle du P.F.

❖ **Conclusion et recommandations**

Les contrôles IPC, les autres analyses du P.F présentent dans la majorité des cas des résultats conformes aux spécifications prédéfinis.

La maîtrise du procédé nous amène à recommander des actions de surveillance.

III. Bilan et impact de la Revue Qualité Produit

Sur la base de la RQP que nous avons réalisé, il a été convenu de faire un bilan et de discuter des difficultés rencontrées lors de la mise en place des revues.

Par conséquent, la conduite d'une revue qualité produit constitue :

➤ Un outil de surveillance et d'évaluation

De part son analyse précise des paramètres reflétant la qualité du produit étudié, et qui comprend à la fois les données de production, du contrôle de la qualité, et de l'assurance qualité. Tout ceci permet d'évaluer :

- La performance du procédé et des équipements de production.
- L'impact des changements apportés au processus.
- Les causes des déviations et des non conformités par rapport aux spécifications.

Et donc de déterminer :

- Si ya un besoin éventuel de changement des normes internes.
- Si un changement du procédé est à envisager.
- Et la nécessité de valider ou revalider les procédés, les méthodes, ou les équipements.

➤ Un outil d'amélioration

La revue qualité produit en tant qu'outil d'amélioration va contribuer à une qualité supérieur du produit et du procédé de fabrication de ce dernier, après avoir traité les écarts, les déviations, etc. , et donc d'identifier les actions d'améliorations à mettre en œuvres. Ainsi que les actions préventives.

Parallèlement, les prochaines revues qui seront réalisées, vont permettre une amélioration continue du processus de réalisation de la revue qualité produit en tant que tel.

➤ **Un outil de communication**

La RQP étant une source d'informations, elle a fait l'objet de nombreux écarts et non conformités. La majorité de ces écarts ont été relevés dans la phase diagnostic du projet de mise à niveau du système AQ. Cependant la revue qualité produit est utilisée par la direction pour communiquer sur :

- La production annuelle d'un produit.
- La nécessité de changement dans le processus de fabrication.
- Les actions d'améliorations à apporter.

III.1. Difficultés rencontrées lors de la mise en place de la Revue Qualité Produit

La RQP est à sa première année d'application a CLP, rappelons que l'intérêt été de répondre au projet de mise à niveau du système AQ, ce qui veut dire que le système existant déjà était pas très performant. Cependant de nombreux obstacles, à la fois dans l'interprétation des directives mais aussi dans les modalités de réalisation des revues ont été rencontrés. Nous relatons ici les principaux problèmes rencontrés :

1. Les données d'entrées :

Avec notamment la complexité des données, provenant de multiples sources, ainsi qu'un volume important de données à traiter surtout quand celle-ci ne sont pas informatisées.

2. Difficultés lors de la saisie, la compilation et l'extraction des données :

Le traitement des données est d'autant plus complexe à mettre en œuvre que l'hétérogénéité des formats de données papier, ainsi que le manque d'informations et l'absence des enregistrements.

3. Manque de communication avec les différents services, à cause de la charge du travail d'où la dispersion des informations.

III.2. Avantages de la Revue Qualité Produit

Durant la réalisation de la RQP, nous pouvons considérer deux étapes : celui de l'examen et celui du bilan des différentes revues. En plus de l'intérêt des RQPs dans le processus d'amélioration continue de la qualité, il convient de souligner les avantages supplémentaires que nous avons soulevés :

- Améliorer la connaissance du processus et du produit.
- Partager l'information de manière transversale sur le produit.
- Avoir à disposition une référence réelle et réaliste du processus.
- Identifier les opportunités de réduction des coûts.
- Mettre en évidence des conséquences d'événements récurrents.

Conclusion

Récemment exigée par les autorités françaises, la Revue Qualité Produit n'en n'est qu'à ses débuts, L'objectif est que la RQP s'ancre progressivement dans les pratiques, que tous les services s'impliquent de plus en plus dans la démarche et que chacun puisse y voir son intérêt dans le sens de l'amélioration continue.

La RQP constitue une des composantes majeures du système d'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique, et permet sur la base d'une vision rétrospective élargie, de capitaliser sur la fiabilité des procédés de production et de contrôle, ainsi que sur la qualité du produit.

Un niveau élevé de qualité du produit fini sera obtenu de part l'analyse des données rassemblées dans la RQP, en tirant des conclusions et en appliquant les actions correctives adéquates.

Bibliographie

- [1] . BEGUINH, Memoire de fin d'étude(2005).
- [2].Compere J-M, C. (2000),"La qualité pour la vie".
- [3]. Norme ISO 8402(1994).
- [4] <http://www.la-qualité.fr>
- [5] Cours Dr ALLAL,2013 Cours les outlis de la qualité
- [6]Dr ALLAL,2013 Cours Système de managment de la qualité selon la norme ISO 9001
- [7]. John Y.Lee, John G. Grazal,"*Technologie pharmaceutique*"(2 mars,2008).
- [8]. FDA, *Guidance for Industry: Q7A Good Manufacturing Practice Guidance aux ingrédients pharmaceutiques actifs (Rockville, MD,2) (2001) .*
- [9]. *Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain, bulletin officiel No 2011/8 bis .*
- [10].FDA- CFR , 21 PART 211: GMPfor fiched pharmaceuticals_ J.Record and Report.
- [11]. Cours et Mooc de gestion projet. (s.d.). *animer un braing storming .*
- [12]. KOHLER, F. Les approche statistique pour la qualité. Dans *SPI-EAO*. Nancy: Faculté de medecine.
- [13]<http://ipeut.com/management/le-management-de-la-qualité/les-concepts-du-management-et-53463.php>
- [14]. (1991). ASQC Quality processl. Dans D. C.Montgomery, *Introduction to statistical process control* (p. 674).
- [15]. colombier, A. B. (2006). Quassi. Angers: Université .
- [16] PILLET M. 2002] PILLET M. « Appliquer la maîtrise statistique des procédés (MSP/SPC)», Ed. d'Organisation, 2002.
- [17].FDA, "Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, la transformation, l'emballage, conservation de produits pharmaceutiques; Amendement de certaines exigences pour les produits pharmaceutiques finis". (1995).
- [18]. FDA, "*Droits de drogues CGMP "*,Notes HFD-320, 6 (1) .(mars 1998,).
- [19].Lambert F., Foltz F., Chambre C., et al - La revue qualité produit : l'assurance d'un futur maitrisé. STP pharma pratique ISSN (2005).

ANNEXES:

Annexe 1:CFR - Code of Federal Regulations Title 21, “Current Good Manufacturing Practice”

TITLE 21--FOOD AND DRUGS
CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

SUBCHAPTER C--DRUGS: GENERAL

PART 211 -- CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS

Subpart J--Records and Reports

Sec. 211.180 General Requirements.

(a) Any production, control, or distribution record that is required to be maintained in compliance with this part and is specifically associated with a batch of a drug product shall be retained for at least 1 year after the expiration date of the batch or, in the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under 211.137, 3 years after distribution of the batch.

(b) Records shall be maintained for all components, drug product containers, closures, and labeling for at least 1 year after the expiration date or, in the case of certain OTC drug products lacking expiration dating because they meet the criteria for exemption under 211.137, 3 years after distribution of the last lot of drug product incorporating the component or using the container, closure, or labeling.

(c) All records required under this part, or copies of such records, shall be readily available for authorized inspection during the retention period at the establishment where the activities described in such records occurred. These records or copies thereof shall be subject to photocopying or other means of reproduction as part of such inspection. Records that can be immediately retrieved from another location by computer or other electronic means shall be considered as meeting the requirements of this paragraph.

(d) Records required under this part may be retained either as original records or as true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records. Where reduction techniques, such as microfilming, are used, suitable reader and photocopying equipment shall be readily available.

(e) Written records required by this part shall be maintained so that data

therein can be used for evaluating, at least annually, the quality standards of each drug product to determine the need for changes in drug product specifications or manufacturing or control procedures. Written procedures shall be established and followed for such evaluations and shall include provisions for:

(1) A review of a representative number of batches, whether approved or rejected, and, where applicable, records associated with the batch.

(2) A review of complaints, recalls, returned or salvaged drug products, and investigations conducted under 211.192 for each drug product.

(f) Procedures shall be established to assure that the responsible officials of the firm, if they are not personally involved in or immediately aware of such actions, are notified in writing of any investigations conducted under 211.198, 211.204, or 211.208 of these regulations, any recalls, reports of inspectional observations issued by the Food and Drug Administration, or any regulatory actions relating to good manufacturing practices brought by the Food and Drug Administration.

[43 FR 45077, Sept. 29, 1978, as amended at 60 FR 4091, Jan. 20, 1995]

Annexe2:FEUILLE D'ENREGISTREMENT ANOMALIE

DESTINATAIRES <i>(pour action)</i>	COPIE <i>(pour information)</i>	
N° REF ANOMALIE : A XXX/YY PRODUIT : _____ ATELIER / CHAINE : _____ N° DE LOT : _____		
Description de l'anomalie		
Emplacements du Produit :		
Gravité : <input type="checkbox"/> mineur Majeur <input type="checkbox"/> Critique <input type="checkbox"/>		
Emetteur :	Date : ___/___/___	Visa :
Enquête		

Actions correctives immédiates		
Libellé de l'action	Date	Visa
	__/__/____	
	__/__/____	
	__/__/____	
	__/__/____	
	__/__/____	

Plan d'actions correctives			
Libellé de l'action corrective**	Responsable de l'AC	Délais	N° d'action corrective *

Correcteur :	Date : ___/___/_____	Visa :	

* Numéro attribué par l'Assurance Qualité après approbation et visa du plan d'actions correctives par l'AQ.

** S'il s'agit d'une réclamation fournisseur, s'assurer que la feuille de réclamation en cours de conditionnement/ fabrication est remplie et qu'un échantillon est fourni.

	Responsable service	Assurance qualité
Date	___/___/_____	___/___/_____
Visa		

FEUILLE D'ENREGISTREMENT ACTION CORRECTIVE

Action à réaliser

SECTEUR(S) CONCERNE(S) :

RESPONSABLE(S) DE L'ACTION :

Action mise en place suite à l'anomalie A ____ / ____

Description succincte de l'anomalie :

CLASSIFICATION						
-----------------------	--	--	--	--	--	--

Formation- Resensibilisation	Equipement	Méthode	Document	Réclamation fournisseur *	Gestion qualité globale	Autres :
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DATE PREVISIONNELLE DE REALISATION : ____ / ____ / ____

SUIVI DE L'ACTION CORRECTIVE		
-------------------------------------	--	--

Résultats obtenus	Conformité	commentaires
	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	

--	--	--

(Joindre les informations concernant l'action corrective au dossier d'enregistrement)

DATE DE CLOTURE : ____ / ____ / ____	
Visa Assurance Qualité	Date
	____ / ____ / ____

Annexe 3:Feuille de reclamation

DE : RECEPTION
 CONTROLE
 CONDITIONNEMENT
 FABRICATION

A : ASSURANCE QUALITE

Numéro de réclamation (*) : 012 SEP 13

<p>Article concerné : LIBELLE DE L'ARTICLE : _____ CODE DE L'ARTICLE DEFECTUEUX : _____ NUMERO DE LOT DE L'ARTICLE DEFECTUEUX : _____ NUMERO DE COMMANDE DE L'ARTICLE DEFECTUEUX : _____</p> <p><input type="checkbox"/> Produit intermédiaire/vrac pour Façonnage <input type="checkbox"/> Articles de Conditionnement (AC) <input type="checkbox"/> Matière Première (MP)</p> <p>Pour les AC et les MP défectueux détectés en production, préciser :</p> <p>✓ Produit fini concerné : _____ ✓ N° de lot concerné : _____</p>
--

<p>Défait :</p> <p>➤ Date de détection du défaut : _____ / _____ / _____ ➤ Quantité défectueuse : _____ ➤ Nature du défaut (préciser la nature de l'échantillon fourni) : _____</p> <hr/> <p>(Joindre les échantillons défectueux ou les photos et les faire suivre avec cette feuille)</p> <p>➤ Identifier le contenant où est constaté le défaut : _____ (Joindre l'étiquette fournisseur ou une copie si le contenant n'est pas utilisé) (Identifier le n° de poste où le défaut a été constaté)</p> <p>➤ Réurrence du problème <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>

<p>Conséquence :</p> <p><input type="checkbox"/> Aucune conséquence <input type="checkbox"/> Conséquence réception : Nombre d'heures : _____ <input type="checkbox"/> Conséquence production : Nombre d'heures : _____</p> <p>SI LE DEFAUT EST DETECTE EN PRODUCTION, PRECISER :</p> <table> <tr> <td><input type="checkbox"/> Arrêt machine / ligne</td> <td>Nombre d'heures : _____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Tri sur chaîne</td> <td>Nombre d'heures : _____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Ralentiement production</td> <td>Nombre d'heures : _____</td> </tr> </table> <p>CONSULTATION AQ POUR : <input type="checkbox"/> Mise en litige</p>	<input type="checkbox"/> Arrêt machine / ligne	Nombre d'heures : _____	<input type="checkbox"/> Tri sur chaîne	Nombre d'heures : _____	<input type="checkbox"/> Ralentiement production	Nombre d'heures : _____
<input type="checkbox"/> Arrêt machine / ligne	Nombre d'heures : _____					
<input type="checkbox"/> Tri sur chaîne	Nombre d'heures : _____					
<input type="checkbox"/> Ralentiement production	Nombre d'heures : _____					

Visa du responsable :

Date : _____ / _____ / _____

*Numéro attribué par l'Assurance Qualité

DE : ASSURANCE QUALITE

A : ACHAT
 C/C : RECEPTION
 LABORATOIRE CONTROLE
 PRELEVEUR
 CONTROLEUR AC
 FABRICATION/CONDITIONNEMENT

Enregistrement de la réclamation

➤ N° RECLAMATION : _____ Entourer le type :
 MP/AC/PI/PV/PSF/PF
 Fournisseur : _____
 Date de réception : ____/____/_____
 N° de lot Fournisseur : _____
 Recherche dans l'historique : _____
 Si anomalie, référence : _____

➤ ENREGISTREMENT POUR :
 Refus
 Réclamation

Quantité défectueuse : _____
 Quantité totale livrée : _____

➤ SI MISE EN LITIGE PARTIELLE OU TOTALE : DATE : ____/____/_____
 VISA : _____

INFORMATIONS DONNÉES PAR LE SERVICE ACHATS

Fournisseur

Fournisseur informé le : ____/____/_____
 Réponse du fournisseur le : ____/____/_____
 Résumé de la réponse (action corrective chez le fournisseur...) :
 Pour un refus :
 Reprise par le fournisseur
 Demande de destruction interne

Décision en interne puis information du magasin

Acceptation du produit :
 Retour au fournisseur
 Destruction du produit :
 Partielle : Quantité :
 Totale
 Information du magasin date : ____/____/_____

Clôture de la réclamation

VISA AQ : _____ DATE : ____/____/_____

Annexe 4:Fiche de Clôture Réclamation Client

Date de réception de la réclamation: ____/____/____

1/ Informations sur le réclamant

Nom:.....

Contact:.....

Tel :.....

Mail:.....

2/ Informations sur le produit

Dénomination :

N° lot:.....

Date de réception : ____/____/____

Quantité commandée :

3/ Informations sur la réclamation

3-1/ Description

3-2/ Quantité concernée :

3-3/ Problème récurrent: OUI NON

3-4/ Nature de la réclamation : Produit Logistique

3-5/ Typologie

Cor étranger

Cor mination microbiologique

Déf organoleptique :

Pro ne d'étiquetage

Err quantitative (manquant, poids incorrect, ...)

Em age défectueux

Autres :

4/ Traitement de la réclamation

4-1/ Actions correctives

4-2/ Actions préventives

4-3/ Responsables des actions correctives et préventives

.....
.....
.....
.....

4-4/ Délais de réalisation des actions

.....

4-5/ Date de clôture réclamation : ____/____/____

Visa Assurance Qualité

Résumé

Récemment intégrée dans les bonnes pratiques de fabrication, la Revue Qualité Produit retrace « la vie d'un produit » sur une période définie, cependant, la Revue Qualité Produit est constituée, d'une analyse, d'une évaluation et d'une conclusion sur la maîtrise de la qualité fabriquée, de la maîtrise de l'état validé et de la sécurité du médicament mis sur le marché.

Il est donc important de ne pas considérer la Revue Qualité Produit uniquement comme une exigence réglementaire supplémentaire mais principalement comme un des outils d'amélioration continue de la qualité. De plus la Revue Qualité Produit est un document de référence qui permet de fédérer l'ensemble des acteurs autour d'un objectif commun : garantir la qualité des produits fabriqués.

Mots clés

Revue Qualité Produit, Assurance Qualité, Industrie pharmaceutique, Amélioration continue