

**UNIVERSITE DE CLERMONT I
FACULTE DE PHARMACIE**

Année 1996

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

PIRIOU Yannick

né le 14 novembre 1969 à Bühl (Allemagne)

présentée et soutenue publiquement le 24 mai 1996

**ASSURANCE QUALITE
DE LA CENTRALE
D'APPROVISIONNEMENT CREEE PAR
PHARMACIENS SANS FRONTIERES :
APPLICATION DES NORMES
ISO 9002**

jury

Président	:	M. J.M AIACHE	Professeur UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres	:	M. R. RENOUX	Maître de conférence UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
		M. O. ANDRIOLLO	Pharmacien Responsable Qualité Centrale Humanitaire Médico- Pharmaceutique
Suppléants		M. E. BEYSSAC	Maître de conférence UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
		Mme V. POMATTO	Ingénieur Qualité Centrale Humanitaire Médico- Pharmaceutique

A MA FILLE MEGANE

A MA FEMME PASCALE

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Mr J.M. AIACHE

Professeur de Biopharmacie à la Faculté
de Pharmacie de Clermont-Ferrand

qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Nous tenons à le remercier pour l'enseignement de très grande valeur qu'il nous a prodigué tout au long de notre cursus.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

A Mr RENOUX

Maître de conférence à la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Nous vous remercions très sincèrement de votre grande disponibilité à notre égard ainsi que de vos précieux conseil lors de la rédaction de notre thèse.

Nous avons pu apprécier pendant nos études votre enseignement et vos connaissances de qualité.

A Mr O. ANDRIOLLO

Pharmacien Responsable Qualité - Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique -

Nous vous remercions de nous avoir accueilli et guidé lors de notre Diplôme d'Université

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance pour la grande liberté de travail et d'action dont nous avons bénéficié.

AUX MEMBRES SUPPLEANTS

A Mr BEYSSAC

Maître de conférence à la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Nous le remercions de nous avoir guidé pendant notre Diplôme Universitaire.

Qu'il soit vivement remercié de siéger à notre jury de thèse.

A Mme V. POMATTO

Ingénieur Qualité - Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique -

Elle a accepté avec beaucoup d'obligeance de faire partie de ce jury et nous la remercions de cette sollicitude.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : LA C.H.M.P

- 1. HISTORIQUE p 4**

- 2. DESCRIPTION DE L'ENTREPRISE**
 - 2.1 Le Personnel p 5**
 - 2.2 Les Locaux p 6**
 - 2.3 Les Activités p 7**

DEUXIEME PARTIE : L'ASSURANCE QUALITE

- 1. DEFINITIONS**
 - 1.1 La Qualité p 12**

1.1.2	La Qualité valeur relative	p 15
1.1.3	Les Enjeux liés à la qualité.....	p 15
1.1.3.1	Enjeux fonctionnels ou opérationnels	p 15
1.1.3.2	Enjeux humains et sociaux	p 15
1.1.3.3	Enjeux économiques	p 16
1.2	L'Assurance Qualité	p 16
2.	Bonnes Pratiques de Fabrication et Normes ISO	
2.1	B.P.F.	p
23		
2.2	Normes ISO 9000	p 44
23	Conformité et Certification.....	p 48
3.	Choix de la Normes ISO 9002 pour la C.H.M.P	p 56

TROISIEME PARTIE : LE SYSTEME DOCUMENTAIRE

1.	Documentation	p 58
2.	Le Manuel Qualité	p 64

CONCLUSIONS p 87

ANNEXES p 90

BIBLIOGRAPHIE p 110

INTRODUCTION

Toute entreprise pharmaceutique doit mettre en oeuvre une politique de la qualité afin de garantir, dans l'intérêt de la santé publique, que les médicaments délivrés soient conformes à la qualité requise dans le dossier d'A.M.M.

Pour maîtriser cette qualité, l'entreprise pharmaceutique doit concevoir et mettre en application un système d'assurance qualité qui est un ensemble organisé de dispositions préétablies, actualisées et systématiquement appliquées et vérifiées, destinées à garantir que chaque unité médicamenteuse aura la qualité requise de la fabrication à la dispensation au patient.

Les guides des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Laboratoire servent de références. Outre ces guides, les industriels sont appelés à se baser sur un autre référentiel : les normes ISO 9000. En effet, la certification ISO 9000 permet de garantir l'amélioration de la gestion de la qualité. Elle simplifie les relations clients-fournisseurs et elle est un argument de la stratégie commerciale puisqu'elle offre une ouverture internationale.

La Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique (C.H.M.P) de Pharmaciens Sans Frontières, en vue de devenir un établissement pharmaceutique et étant un réseau international d'approvisionnement de produits pharmaceutiques et biologiques, a basé son système d'assurance qualité sur la norme ISO 9002, tout en restant en adéquation avec les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Laboratoire.

Après une présentation de la CHMP, dans la première partie, le système d'Assurance Qualité mis en place est décrit dans une deuxième partie. Enfin, le système documentaire mis en place, procédures, manuel qualité, est exposé dans la dernière partie de ce document.

PREMIERE PARTIE :

**LA CENTRALE
HUMANITAIRE
MEDICO-
PHARMACEUTIQUE**

1. HISTORIQUE.

En 1985, cinq pharmaciens auvergnats décident de participer à l'amélioration de la santé dans le monde. Conscients "qu'entre le diagnostic et la guérison il y a le médicament", ils créent Pharmaciens Sans Frontières, association humanitaire spécialisée dans le domaine pharmaceutique. (1)

L'idée de départ était de collecter et trier les médicaments non-utilisés (MNU) pour les mettre à la disposition des populations démunies.

Les premières années de Pharmaciens Sans Frontières ont été essentiellement consacrées à l'organisation de la structure centrale de l'association, à la création d'un système de récupération de MNU, de représentations départementales et de centres de tri.

En 1987, les premiers expatriés partent en mission au Mali et en Mauritanie. A la fin de la même année, un convoi composé de membre de P.S.F et d'un groupe de jeunes handicapés suit le Paris-Dakar afin d'apporter des médicaments aux bases de P.S.F dans la région.

En 1988, Pharmaciens Sans Frontières prend conscience de l'inadaptation de la plupart des MNU en mission et commence à utiliser des médicaments essentiels.

C'est en 1989 puis 1990 que P.S.F se mobilise pour intervenir en Roumanie, sa première grande mission d'urgence et s'ouvre ainsi sur les pays de l'Est. La Roumanie est alors inondée de MNU de provenances diverses, inappropriés aux besoins et souvent périmés.

En mars 1990, "Pharmaciens Sans Frontières" décidait de se doter d'une structure d'approvisionnement en Médicaments Essentiels génériques pour satisfaire aux besoins de ses missions.

La centrale d'approvisionnement de Pharmaciens Sans Frontières s'est rapidement dotée à côté de son département MEDESS (Médicaments Essentiels), d'un département MATMED (Matériel Médico-chirurgical et équipement de laboratoires d'analyses) et devant la demande croissante a commencé à fournir d'autres structures humanitaires en dehors des missions P.S.F .

En France, seul un établissement pharmaceutique est autorisé à distribuer des médicaments. Or, pour devenir établissement pharmaceutique, il fallait être inscrit au registre du commerce, ce que ne pouvait faire une association à but non lucratif (loi 1901).

L'article L 596-1, paru dans la loi du 8 décembre 1992, relative à la pharmacie et au médicament, autorise une association à but non lucratif à devenir établissement pharmaceutique distribuant en gros des médicaments à des structures ayant la même vocation humanitaire ; le pharmacien responsable de l'établissement devant participer à la direction générale de l'association.

En Janvier 1993 est créée une nouvelle association, la Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique (CHMP), appelée à devenir établissement pharmaceutique dès la publication des décrets d'application de la loi du 8 décembre 1992.

2. DESCRIPTION DE L'ENTREPRISE

2.1 Le Personnel

Au premier janvier 1996, la CHMP fonctionne avec quarante employés répartis de la façon suivante :

- 26 salariés;
- 10 contrats emploi solidarités;
- 4 objecteurs de conscience;
- 1 bénévole à temps plein.

dont cinq créations d'emploi, quatorze retours à l'emploi, six contrats de qualification

DIRECTION :	Jean-Yves VIDEAU - Pharmacien Responsable
MEDESS :	Louissette MACHURON - Directeur
MATMED-BIO :	Fabienne JOUBERTON - Directeur
LABORATOIRE ET ASSURANCE QUALITE	Olivier ANDRIOLLO - Pharmacien Assistant, - Responsable Qualité Véronique POMATTO - Ingénieur Qualité
SERVICES GENERAUX :	Philippe COULON - Pharmacien Responsable des opérations pharmaceutiques.

COORDINATION GENERALE : C'est la réunion des différents responsables de la CHMP pour les :

- * décisions stratégiques de l'ensemble de la structure
- * agréments des fournisseurs
- * embauches...

Organigramme page 7

2.2 Les Locaux.

La CHMP, pour se mettre en conformité avec la législation du travail et celle du Ministère de la Santé, a dû, courant 1994, réaliser d'importants travaux de réhabilitation des locaux alloués aux sites des Gravanches à Clermont-Ferrand.

La CHMP occupe 2500 m² divisé en plusieurs sites (hangar)

Schéma des locaux page 8 (2)

2.3 Les Activités (3)

La C.H.M.P a pour mission de :

- Organiser l'approvisionnement au *moindre coût*, tout en veillant à la *qualité*, de :
 - * médicaments et de tous produits connexes ou complémentaires, auprès des laboratoires et plus généralement de toutes structures médico-pharmaceutiques ou autres;
 - * matériel médical, chirurgical, d'imagerie médicale, appareils, réactifs et fournitures pour analyse biologique.

- S'assurer que la *qualité* des produits obtenus auprès des fournisseurs est conforme aux standards de *qualité occidentaux*;
- Mettre à la disposition des associations à vocation Humanitaire et de toutes structures d'aide humanitaire les produits adaptés;
- Mettre à la disposition des populations des pays en voie de développement, défavorisées ou en difficultés, des produits adaptés, en s'assurant que les envois parviennent rapidement et en bon état aux destinataires;
- S'assurer de la bonne utilisation des médicaments et autres produits par les organismes demandeurs en se réservant un droit de refus en cas d'utilisation non éthique et non déontologique;
- Apporter tous conseils, informations et formations concernant la bonne utilisation du médicament et réaliser, en général, toute opération se rattachant directement ou indirectement à l'objet.

Sur l'exercice 1994, la CHMP a fourni , à partir de Clermont-Ferrand, via PSF ou par l'intermédiaire d'autres structures humanitaires, plus de 1300 tonnes de médicaments ou de matériel médical correspondant à plus de 5700 m³ expédiés par voie de terre, air ou mer dans plus de 90 pays.

Evolution de son Chiffre d'Affaire (4)

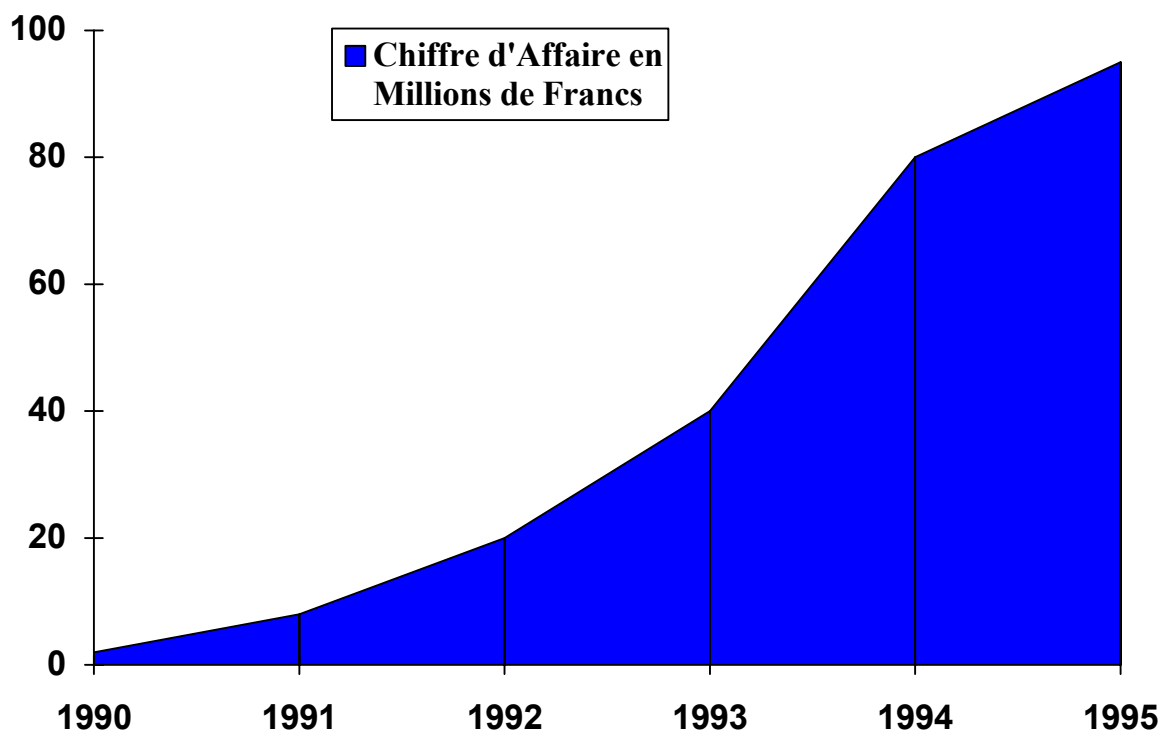


fig 1 (4)

Répartition du Chiffre d'Affaire de la CHMP en 1994

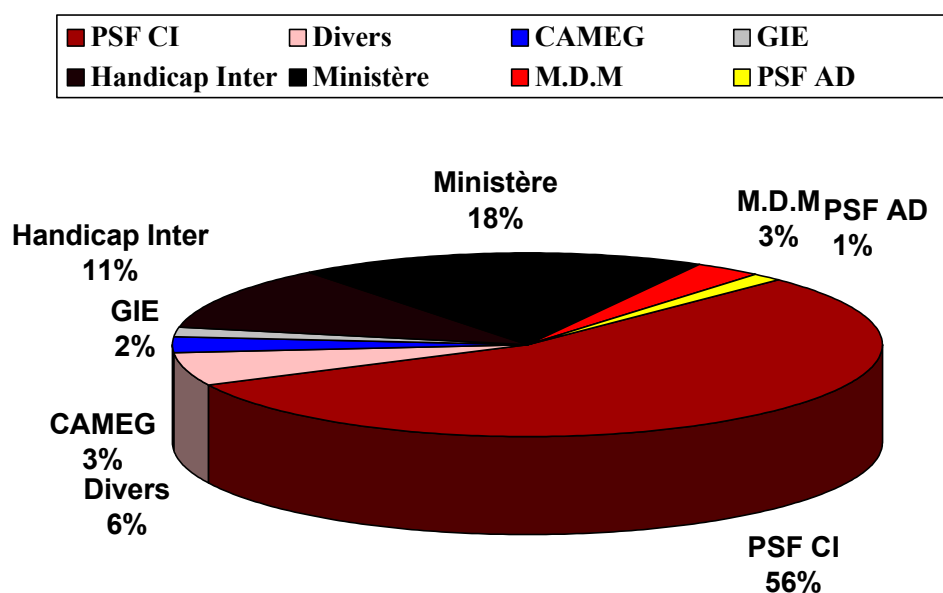


fig 2 (4)

CAMEG :Centrale d'approvisionnement au Burkina Faso	>	Politique Nationale de
GIE : Centrale d'approvisionnement au Mali		Médicament essentiels selon l'initiative de BAMAKO

Handicap International

AD PSF : Association départemental PSF

Ministère : Ministère de la Coopération ou des Affaires Etrangères (cellule d'urgence)

MDM : Médecins du Monde

PSF CI : Pharmaciens Sans Frontières Comité International

DEUXIEME PARTIE :

**L'ASSURANCE
QUALITE**

1. DEFINITIONS

1.1 La Qualité

"Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites".

Il est donc évident qu'une condition sine qua non pour réaliser un produit de Qualité est, avant tout, d'avoir correctement identifié et exprimé les besoins que ce produit doit satisfaire, ce qui peut être représenté schématiquement par le tableau suivant :

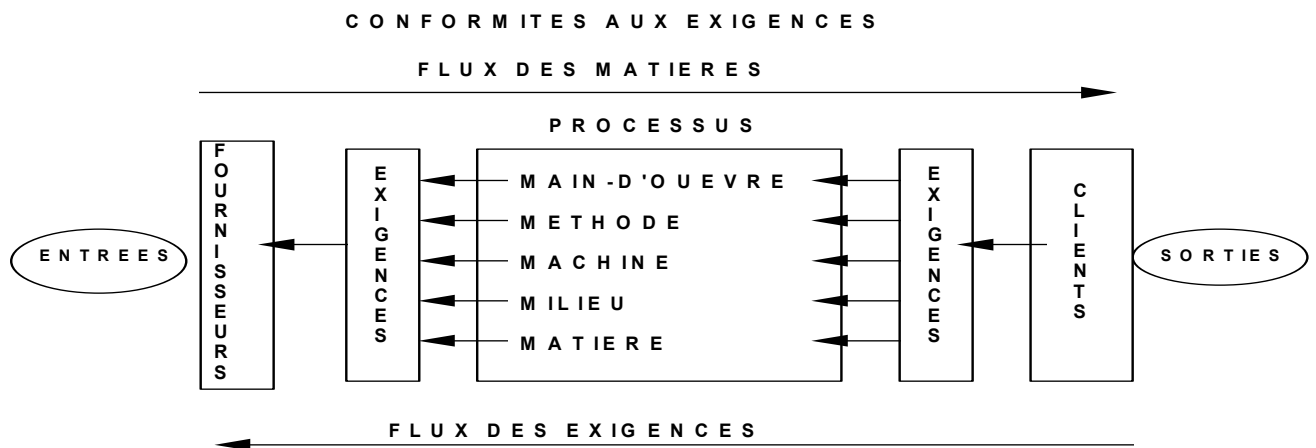


fig.3 (5)

Le fait d'avoir correctement identifié et clairement exprimé les besoins est rarement suffisant pour permettre d'entreprendre la conception et la réalisation d'un produit.

Pour ce faire, il est indispensable que les besoins soient traduits en termes de production, c'est à dire, sur le plan pratique, en termes de spécifications techniques, plans d'exécution, etc...

Pour satisfaire le client, il faut appréhender ses attentes, toutes ses attentes, exprimées ou non.

En résumé, la Qualité résulte de la mise sur le marché d'un produit *performant*, disponible à un *prix raisonnable*, et auquel sont associées des *prestations de service satisfaisantes*. (6)



fig 4

○ *Le prix*

En principe, une entreprise doit donc amener ou maintenir son coût de revient à un niveau très inférieur à celui du prix de vente possible, si elle veut conserver une marge lui permettant d'investir et de rémunérer ses actionnaires. (7)

Pour la C.H.M.P association à but non lucratif et à vocation humanitaire, le prix est également un facteur de Qualité, en effet il faut rechercher le produit à plus bas coût, le client étant toujours une association humanitaire.

○ *La disponibilité*

Assurer la disponibilité du produit, c'est se donner les moyens de rendre le produit accessible dans le temps et dans l'espace aux futurs utilisateurs, lorsqu'ils en ont besoin.

La disponibilité, c'est aussi la fiabilité et l'aptitude à l'utilisation dans le temps.

○ *Le service*

Le service représente les éléments que vous vous attendez à trouver avec le produit que vous achetez.

Cela peut-être, suivant le cas :

- Une assistance
- Une garantie
- Des notices d'utilisation et d'entretien
- Un réseau de distribution

mai aussi :

- La promptitude
- La compétence
- L'intégrité
- La communication avec le client

Pour la C.H.M.P le service, basé sur un réseau international, est construit et développé au cours du temps avec le souci perpétuel de la qualité, ce qui permet une réponse en urgence (parfois) ou un développement de structures en long terme.

Ce service fait intervenir aussi bien la promptitude, la compétence, l'intégrité de la C.H.M.P.

La mise en pratique des concepts de la Qualité repose essentiellement sur trois principes (8):

1. Tout procédé nécessite initialement l'engagement de la direction générale et de l'encadrement et rien ne se perpétue sans permanence de cet engagement.
2. Tout le personnel de l'entreprise est concerné et doit contribuer à des actions afin d'améliorer de la Qualité. La participation et la responsabilisation sont des moyens privilégiés.
3. l'amélioration de la qualité est le résultat d'une démarche rationnelle:
 - * définition de la qualité dans la relation clients-fournisseur
 - * acquisition de données pour la mesure de la qualité en termes de non-conformité et de prévention
 - * analyse et élimination des causes de non-conformité.

1.1.2 La Qualité valeur relative (9)

La qualité se détermine, s'apprécie, s'évalue toujours par rapport à une référence, un "modèle". Ou bien la référence est contenue dans une spécification contractuelle, ou alors elle est comprise dans la spécification établie par l'entreprise d'après des études de marché.

La qualité n'est pas la performance maximale mais le respect de la performance spécifiée pour répondre aux besoins.

La qualité à obtenir est la qualité nécessaire et suffisante répondant au besoin. Et l'on peut dire que la sur-qualité est, comme la sous-qualité, de la non qualité qui entraîne un coût.

La mesure de la qualité peut se calculer par dénombrement de défauts, de rébus, d'erreurs et s'applique aux produits ou aux services.

Les nombres rapportés au nombre total d'éléments, font apparaître des taux plus significatifs que les nombres eux mêmes.

1.1.3 Les Enjeux liés à la qualité

1.1.3.1 Enjeux fonctionnels ou opérationnels (10)

Tout défaut important, de conception ou de réalisation, peut affecter plus ou moins gravement la fonction du produit, sa mission opérationnelle, ou l'accomplissement du service. L'accumulation ou la répétition de défauts individuellement mineurs peut avoir des effets nocifs de plus ou moins grande ampleur.

Le client veut avoir une probabilité aussi élevée que possible, sinon la certitude absolue, que le produit ou service dont il va disposer répondra à son besoin. Les normes parlent de "confiance appropriée", laquelle suppose que l'utilisateur connaît et accepte les risques liés à des incertitudes relatives à certaines caractéristiques non mesurables avant utilisation

1.1.3.2 Enjeux humains et sociaux (11)

Les accidents ou incidents, provoqués par des défauts de conception ou de réalisation ou par des erreurs d'utilisation, ont des répercussions humaines : décès, blessés dans les cas graves...

Les problèmes liés à la qualité ont des aspects juridiques, voire judiciaires. Outre la garantie accordée à leurs clients, les entreprises ont des obligations envers la société.

La CHMP, à vocation humanitaire, ne peut se permettre d'envoyer aux différentes associations donc aux différentes populations des médicaments ou matériels de mauvaise qualité.

La construction d'un laboratoire de contrôle qualité, ainsi que la mise en place d'un système d'assurance qualité rigoureux, certifié à tous les partenaires de la CHMP le haut niveau de qualité qu'elle met à leur service.

1.1.3.3 Enjeux économiques (7)

La qualité coûte cher.

Or, il coûte toujours moins cher de faire bien dès la première fois.

Les coûts de la qualité sont :

Les coûts de prévention, d'évaluation, exemple : le coût de contrôle de la qualité (ensemble d'actions de vérification des résultats obtenus).

Des dépenses d'évaluation de prototypes, d'essais de méthodes, en font également partie.

Les coût de défaillances : ils représentent la non-qualité.

Ils englobent par exemples :

- Les gaspillages excessifs par mauvais usage des matériaux,
- les défauts dus à une mauvaise conception,
- les rebuts, reprises, réparations, contrôles et essais supplémentaires;
- les services après-vente et transports spéciaux pour livraisons incomplètes;
- le rappel en clientèle

Sans oublier ceux qui sont difficiles sinon impossibles à évaluer : pertes de contrats, de marché, de clientèle. etc.

La représentation graphique la plus classique fait figurer les coûts en ordonnée et la qualité, exprimée en pourcentage, en abscisse.

Pour la qualité "zéro pour cent", c'est à dire le cas heureusement hypothétique où la production est incapable de donner naissance à un seul produit satisfaisant, le coût des défaillances tendrait vers l'infini et cette situation serait due à une totale absence d'investissement en prévention et évaluation.

Pour la qualité "cent pour cent", c'est à dire le cas d'une production parfaite, le coût des défaillances serait nul mais il faudrait alors admettre que les dépenses de prévention et d'évaluation tendraient vers l'infini.

Le coût global de la qualité est lui la somme de ces coûts partiels et représente un optimum économique vers lequel devrait tendre toute démarche de gestion de la qualité. Ceci est schématisé par la figure 5 (11), page 18

1.2 L'Assurance Qualité

1.2.1 Définition

"Ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité"

L'esprit de l'assurance qualité s'appuie sur des règles simples de bons sens qui n'ont pas un caractère novateur si on les considère séparément, mais qui constituent un "système" cohérent lorsqu'elles sont réunies dans un code ou un programme général.(13)

Ces règles peuvent se définir comme suit :

- * Organiser l'entreprise ou l'activité en fonction des impératifs du programme d'Assurance Qualité;
- * Remettre en question les moyens pour accomplir les tâches avec des garanties de qualité optimales;
- * Décrire le mode d'accomplissement des tâches avec des documents formalisés;
- * Etre en mesure de prouver à tout moment qu'on a exécuté les tâches conformément aux documents;
- * Rechercher les remèdes à toutes les défaillances techniques observées dans les produits,

fig.5 (12)

dans le mode d'exécution des tâches ou dans l'organisation et prendre des mesures qui interdisent la réapparition de la défaillance.

la figure 6 illustre ces règles : (14)

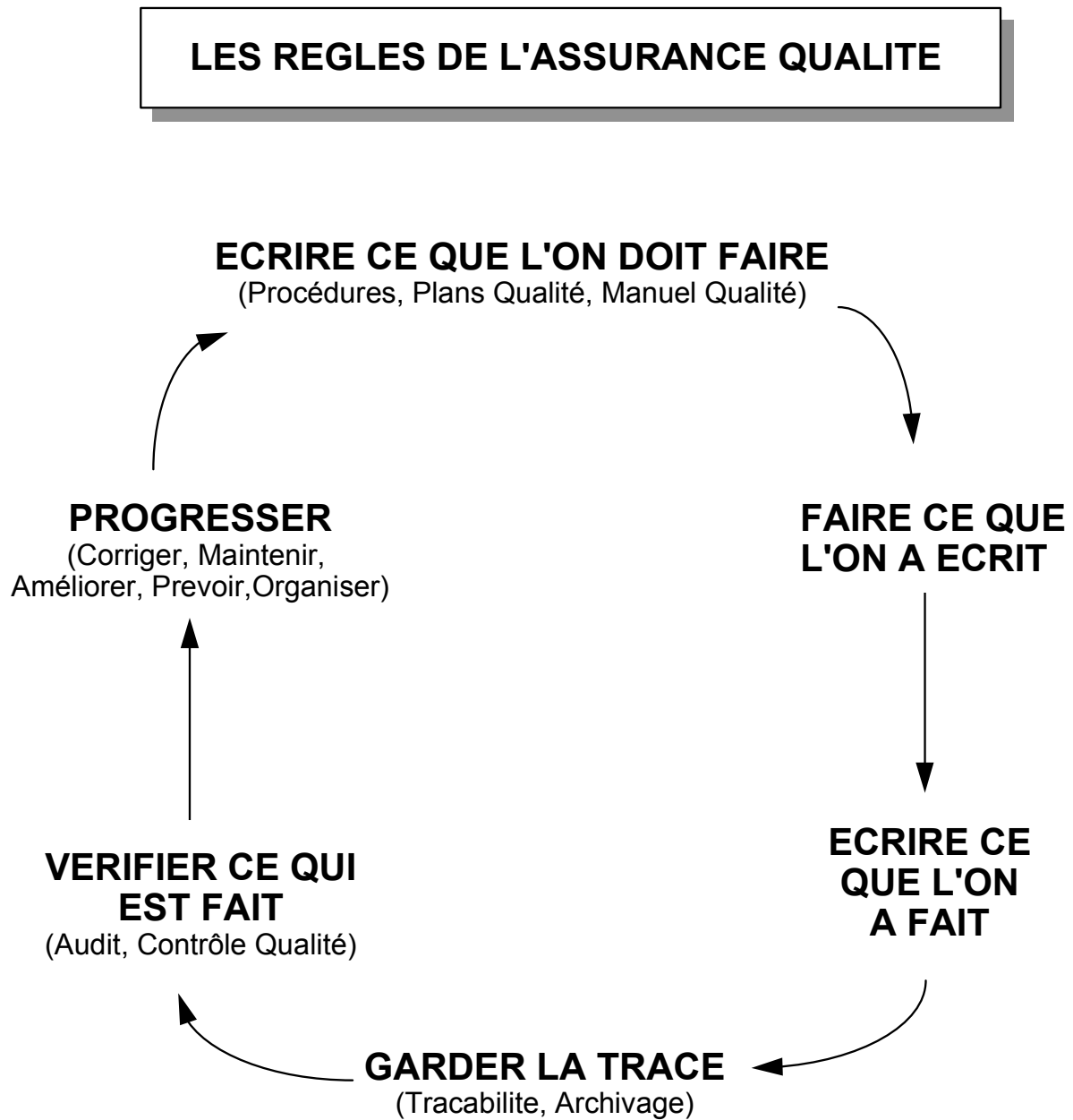


fig.6

1.2.2 Différence entre Contrôle et Assurance Qualité (15)

Les différences entre Assurance Qualité et Contrôle Qualité peuvent être résumées ainsi :

CONTROLE QUALITE	ASSURANCE QUALITE
* Activité dont la mission est essentiellement d'accepter ou de refuser pour l'usage prévu l'objet que l'on vient de produire, c'est à dire contrôler que la production est conforme aux normes du produit.	* C'est un système complet qui englobe toutes les activités de l'entreprise en vue de prévoir, de mettre en oeuvre et d'améliorer les conditions de production et la qualité du produit.
* Le contrôle se préoccupe du présent : un objet, un lot a été produit et on doit vérifier qu'il est conforme aux normes, que le dossier de fabrication et les contrôles sont complets et satisfaisants	* L'assurance est ce que l'on fait pour que dans le futur, l'objet, le lot soient de la qualité prévue et vise à rechercher les failles éventuelles du système et à améliorer la mise à jour de l'ensemble des pratiques et procédures de production et de contrôle.

Obtenir assurément la qualité ne peut donc résulter que d'un ensemble systématique de moyens et d'actions; mais tout système comporte des risques de dérive, risques qu'accroissent la complexité des procédés ou produits, les défauts de fiabilité des matériels, les faiblesses humaines.

S'il est essentiel de se donner les moyens d'obtenir assurément la qualité, il est donc non moins essentiel de vérifier régulièrement que le système mis en oeuvre ne dérive pas de façon inacceptable et que les résultats auxquels il conduit sont effectivement ceux pour l'obtention desquels il a été conçu.

1.2.3 l'évaluation des systèmes Assurance Qualité

L'ensemble de ces vérifications, qui doivent également être systématiques, est généralement connu sous le nom de contrôle.

Evaluer un système qualité, c'est apprécier son adéquation aux objectifs et son efficacité potentielle, d'après des critères reconnues de "bonnes pratiques" et d'efficacité. L'efficacité, passée et présente, connue par le rassemblement d'informations sur la qualité des produits, est un gage de l'efficacité future, si le système présente des bases solides et s'insère dans une dynamique d'entreprise orientée vers l'amélioration plutôt que vers la stagnation.

La construction du système d'Assurance Qualité se fait par des étapes successives, chacune d'elles étant le fruit d'une évaluation.

Les moyens d'évaluation peuvent être internes, tels que le suivi des anomalies, des validations, les auto-inspections et les audits de qualité.(16)

Ces deux dernières notions sont relativement proches. On les différencie en ceci que :

- L'auto-inspection est une vérification sur le terrain que l'activité se déroule conformément aux textes. Elle est donc un constat d'écart. Elle peut prendre la forme

- * d'une inspection formalisée
- * de la présence de l'Assurance Qualité sur le terrain (audit permanent)

- L'audit de Qualité est une opération programmée, à but plus prospectif: outre le constat d'écart, il intègre des opérations de progrès, c'est donc une évaluation critique de tout ou partie d'un procédé.

Cette opération s'applique :

- * à l'intérieur de l'entreprise, afin d'en évaluer les rouages,
- * à l'extérieur de l'entreprise : c'est l'audit fournisseur, très important, car pouvant déboucher sur une simplification des contrôles de réception, en créant un lien de confiance (contrôlé) entre fournisseur et client. C'est la base des systèmes de partenariats ou coestimages.

D'autres moyens d'évaluation sont basés sur des informations externes : suivi des réclamations, des retours, de la traçabilité.

Chacun de ces moyens permet d'analyser le niveau atteint et de prendre les mesures nécessaires pour le maintenir et surtout l'améliorer.

L'audit peut porter sur un produit, sur un "process", sur une procédure :

- Audit produit : Il s'agit surtout d'un contrôle technologique des performances et en particulier dans le temps.

- Audit process : Il s'agit de s'assurer que les conditions de bon fonctionnement d'un procédé sont assurées.(17)

La figure 7 présente de façon schématique la notion d'audit (16):

fig.7

2. Bonnes Pratiques de Fabrication et Normes ISO

2.1 Les référentiels et les normes sur l'assurance qualité (18)

Un référentiel est, en l'occurrence, un texte énonçant un ensemble d'exigences auxquelles un système d'assurance de la qualité doit répondre.

Les exigences ou les prescriptions contenues dans ces textes, relatives à des éléments ou dispositions du système qualité, portent sur les moyens à mettre en oeuvre par l'entreprise pour assurer la qualité de ses fournitures ou prestations, mais ces moyens sont spécifiés essentiellement en termes de finalités, sans qu'il soit imposé de structures types ou de procédures types. Il est de la responsabilité de chaque entreprise de répondre à ces exigences de manière adaptée à sa situation concrète : importance et structure de l'entreprise, nature des activités et des produits...- C'est la finalité ultime- l'assurance de la qualité des produits qui doit constituer le fil conducteur pour mettre au point le système.

2.2 B.P.F.

2.2.1 Historique (19)

La SFSTP (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques) fût créée après la deuxième guerre mondiale pour maîtriser la fabrication industrielle.

L'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé), fut créée en 1948 dans le but d'améliorer le niveau de santé des populations.

Le départ est un processus de rencontres, de textes et de guides.

Ainsi en 1969, une assemblée a recommandé l'adoption des normes suivantes : Règles de bonnes Pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité.

Ce n'est qu'en 1975, à la suite d'un incident dans le laboratoire de toxicologie de la société SEARLE, que la F.D.A (Food and Drug Administration) décide de dresser, avec l'appui du personnel, la liste des erreurs ou des oublis de cette société.

En 1978, après une réunion à Stockholm des représentants de seize états membres de l'OCDE, de nombreux pays se proposent de mettre en application des guides officiels. Mais jusqu'en 1980, seuls les Etats Unis possèdent des textes GLP (Good Laboratory Practices) et des inspecteurs pour la vérification de l'application de ces textes. Les autres pays n'ont pas encore de textes officiels, mais ils en ressentent la nécessité.

L'Instruction Ministérielle du 3 octobre 1978, relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication, fait la recommandation à tout établissement pharmaceutique de disposer d'un système d'assurance qualité.

Depuis, les bonnes Pratiques de Fabrication ont évolué et ont été révisées plusieurs fois, mais ce n'est qu'en 1988 que le conseil des ministres a adopté une position commune : il a convenu de rendre obligatoire le respect des principes des Bonnes Pratiques de Fabrication à partir du premier janvier 1992.

2.2.2 Principes des B.P.F.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication ont été établies à l'initiative du Ministère chargé de la Santé par un groupe de travail réunissant, aux côtés de représentants de l'administration, des experts universitaires et industriels. Elles élargissent la notion d'assurance de qualité.

Elles précisent les différents moyens à mettre en oeuvre dans la fabrication, la production et le contrôle pharmaceutique afin de garantir la qualité des produits mis sur le marché.

La Fabrication est définie comme "Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération, le stockage, la distribution des médicaments ainsi que les contrôles correspondants" (20).

Sont ainsi décrits les différents objectifs à atteindre en matière d'organisation, de personnel, de matériel, de locaux ainsi que les modalités de contrôles nécessaires. Il est précisé également que l'Inspection de la Pharmacie et l'Agence du Médicament veilleront à l'application de ces principes.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont détaillées et le vocabulaire est adapté, clair et concis.

2.2.3 Les objectifs des B.P.F. (21)

L'objectif premier des B.P.F. est la parfaite maîtrise de la qualité des médicaments.

De plus, il s'agit de faciliter l'inventaire des moyens permettant de réaliser dans de bonnes conditions la fabrication des produits pharmaceutiques.

D'autre part, les B.P.F. constituent une référence à laquelle peuvent se reporter tous ceux qui, à tous les échelons, sont responsables de la qualité du médicament.

2.2.4 Application à la C.H.M.P

□ Chapitre 1 : Gestion de la qualité

Le Pharmacien Responsable s'est engagé à l'application d'un système d'assurance qualité rigoureux reposant sur les Bonnes Pratiques de Fabrications et de Laboratoire ainsi que sur des normes internationales (ISO) afin de s'assurer que tous processus mis en oeuvre au sein de la C.H.M.P est conforme à ses prérogatives.

La déclaration écrite de cette responsabilité se situe dans le Manuel Qualité de la C.H.M.P, Manuel faisant l'objet de la troisième partie de la thèse.

Le système d'assurance qualité repose sur une documentation complète dirigé par un Pharmacien Responsable Qualité.

□ Chapitre 2 : Personnel (22)

◆ Généralités

Le personnel est qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien les tâches qui lui incombent.

Les responsabilités conférées à une seule personne (responsable de secteur) n'entraînent aucun risque pour la qualité des produits.

Au niveau des opérateurs, les tâches sont partagées mais interchangeable afin d'éviter un manque lors de l'absence d'un opérateur.

L'organigramme, présenté dans la première partie (page 7), décrit les postes à responsabilité; postes dont les tâches spécifiques sont détaillés dans des "fiches de fonction" et repris au niveau du chapitre 4.1.2 du manuel qualité.

Exemple de fiche de Fonction

Mr X : Responsable entrées et sorties des produits Medess

- coordination du personnel à la vérification des commandes medess et matmed.
- vérification ou contre-vérification des commandes medess et matmed
- responsable des transmissions des commandes fournisseurs aux hangars (attentes livraison)

- mise au point arrivage des commandes fournisseurs avec les responsables de secteurs

- préparation des commandes medess

(- préparation de commandes bio si besoin sur demande du secteur matmed ou medess)

Pour le personnel responsable de l'application des B.P.F. et B.P.L. aucun double emploi n'est décrit.

Les postes clés sont décrits dans le manuel qualité et sont : *le Pharmacien Responsable, le Directeur MEDESS, le Directeur MATMEB-BIO, le Responsable Qualité, le Pharmacien Responsable des opérations pharmaceutiques.*

Les chefs des départements production peuvent être assimilés au directeur MEDESS et directeur MATMED-BIO et sont donc totalement indépendants par rapport au Pharmacien Responsable Qualité qui à en charge le Laboratoire de contrôle qualité.

Le chef de département production assume les tâches suivantes :

- * Il s'assure que les produit sont stockés en conformité avec les instructions correspondantes en vue d'obtenir la qualité requise;

- * Il approuve les instructions concernant les opérations de "production" et vérifie leur stricte exécution;

- * Il contrôle l'entretien de son service, de ces locaux et de son matériel;

- * Il vérifie que les validations nécessaires ont bien été effectuées;

- * Il vérifie que la formation initiale et continue du personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins, ceci par des fiches personnels stockés à son niveau.

Le Pharmacien Responsable Qualité

- * vérifie que tous les contrôles requis ont bien été effectués;

- * approuve les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyses et les autres procédures de contrôle de la qualité;

- * agréé et contrôle les sous-traitants;

- * contrôle l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel;

- * s'assure de la réalisation des validations nécessaires

* Il vérifie que la formation initiale et continue du personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins, ceci par des fiches personnels stockés à son niveau.

Les chefs des départements de production et du contrôle qualité se partagent, ou exercent conjointement, certaines tâches en rapport avec la qualité. Celles-ci comprennent le respect des exigences législatives et réglementaires :

* L'approbation des procédures écrites et autres documents, y compris les modifications

- * la surveillance et le contrôle de l'environnement lors des opérations;
- * l'hygiène dans la C.H.M.P;
- * les validations des procédés;
- * la formation;
- * l'agrément et le contrôle des fournisseurs;
- * l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitant;
- * le choix et la surveillance des conditions de stockage des produits;
- * l'archivage des produits
- * le contrôle du respect des exigences des bonnes pratiques de fabrication

◆ Formation

Le personnel est choisi en fonction de ses compétences et de son niveau de formation. La formation que le personnel reçoit au sein de la C.H.M.P est

- * une formation aux caractéristiques de son poste et de ses responsabilités;
- * une formation, pour l'instant, interne à l'assurance qualité et aux bonnes pratiques de fabrication et de laboratoires

Les chefs de production ainsi que le pharmacien responsable sont responsables de la formation continue du personnel

Le personnel, exposé à un risque de manipulation de produit hautement réactif, ou sensibilisant est le personnel du laboratoire de contrôle qualité. Ce personnel n'est composé, pour l'instant, que de pharmaciens ou ingénieur chimiste formé à la manipulation de produits dangereux et de deux techniciens en formation.

◆ Hygiène du personnel

Des procédures relatives à l'hygiène et à l'habillement (port de blouse ou combinaison) du personnel sont rédigées et approuvées par le pharmacien responsable qualité.

Tout le personnel a subi une visite médicale lors de l'embauche

D'une façon générale, toute pratique non hygiénique est prohibée dans les zones de "production" ou de contrôle de qualité.

Des espaces de collations sont à la disposition du personnel

□ **Chapitre 3 : Locaux**

(figure 8 et 9)

◆ Généralités

Les locaux sont caractérisés par leur situation : ce sont des bâtiments à part

- Bâtiment pour les services administratifs et informatiques
- Bâtiment N° 14 pour les secteurs MEDESS et MATMED-BIO, ainsi que le laboratoire de contrôle qualité. Ils sont destinés au stockage et aux préparations des commandes
- Bâtiment N° 8, pour la préparation des "KITS" : Ce sont des conditionnements de médicaments génériques essentiels et de matériel, destinés à un client précis dont l'évaluation des besoins a été évaluée auparavant.
- Bâtiment N° 13, bâtiment de stockage en attente d'expédition

Les locaux sont nettoyés selon des procédures écrites et en cours de validation.

Les locaux ont été rénovés en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes ou autres animaux.

Les zones de préparation ainsi que le laboratoire ne sont autorisés qu'aux personnes y travaillant, ils ne sont pas utilisés comme lieu de passage et présentent des panneaux d'indication "entrée interdite aux personnes étrangères au service".

fig.8

fig.9

⊗ Zones de Préparation

Les locaux sont disposés selon l'ordre logique des opérations d'arrivée, de réception et d'organisation du travail.

Les surfaces lisses permettent un nettoyage aisé et efficace

Les zones décrites ne servent pas à la production de médicaments mais uniquement au stockage et au conditionnement secondaire.

La température de l'air et la teneur en l'humidité sont toutefois contrôlées.

La zone de conditionnement est organisée de façon à éviter les risques de confusion ou de "contamination croisée".

⊗ Zones de stockage (23)

Les zones de stockage, aussi bien pour le secteur MEDESS et/ou MATMED-BIO sont de taille suffisante et permettent un stockage ordonné des différentes catégories de produit.

Les zones de réception sont organisées de façon à avoir un maximum de protection contre les intempéries. Un quai de déchargement est aménagé pour que les livraisons soient déstockées dans les hangars.

Une zone distincte est réservée aux produits en quarantaine. Elle est clairement indiquée sur le plan physique, elle est cependant accessible à toute personne travaillant dans ces secteurs mais une quarantaine "informatique" verrouille également la libération des lots ainsi qu'un étiquetage visible et caractéristique.

Une Zone de stockage en froid positif est également disponible pour les produits présentant ces caractéristiques.

Les produits à caractère dangereux où stupéfiant sont conservés dans une zone sûre dite la "chambre forte".

Les articles de conditionnement imprimés sont stockés dans de bonnes conditions de sécurité.

Tous les locaux de stockage sont équipés d'enregistreurs de températures. De plus, une régulation permet de maintenir toutes les parties de les zones de stockage dans la gamme de température spécifiée.

⊗ Zones de contrôle de la qualité

Le laboratoire est séparé des zones de préparations. Il est conçu de façon spacieuse pour éviter les confusions et les contaminations croisées.

Les documents et dossiers sont stockés au niveau du bureau du laboratoire. Les échantillons, ainsi que les produits dangereux (solvants, réactifs inflammables..), sont stockés dans une pièce différente - local pour produit inflammable- ne faisant pas partie du "Hangar14". Les échantillons sont stockés dans une pièce protégée des risques du feu ou d'inondation.

⊗ Zones annexes

Les zones de repos, de restauration sont séparées des autres zones : La salle de restauration fait partie du même bâtiment que la zone d'administration.

Les vestiaires et les sanitaires sont facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs, et ne communiquent pas directement avec les zones de préparation ou de stockage.

Les ateliers d'entretien sont séparés des zones de production et de contrôle en effet ils se situent au niveau d'un local différent.

⊗ Matériel

Les matériel de "production" et de contrôle sont conçus, installés et entretenus en fonction de leur destination.

Ils présentent tous une fiche matériel écrite ou en cours de validation.

Les balances aussi bien celles de production que celles du laboratoire sont de portée et de précision appropriées aux opérations.

Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle est étalonné et vérifié à intervalles définis par des méthodes appropriées et ce en fonction du contrat de validation et de maintenance.

Les résultats de ces contrôles sont conservés par le pharmacien responsable qualité.

□ Chapitre 4 : Documentation

Ce chapitre est détaillé dans la troisième partie : LE SYSTEME DOCUMENTAIRE

□ Chapitre 5 : La Production

Ce terme est partiellement inadaptée pour la C.H.M.P, en effet la C.H.M.P ne produit pas à proprement parlé de médicament. Cependant, vu les opérations effectuées nous utilisons le terme de production, il s'agit de réception, stockage, conditionnement, d'expédition,...

Toutes les manutentions de produits, à l'occasion de la réception, de la quarantaine, du stockage, de l'étiquetage, des opérations de production, de conditionnement et de distribution se font conformément à des procédures, et/ ou instructions écrites et en validation ou en cours de validation.

La conformité du bon de fourniture à la commande est contrôlée à chaque livraison et enregistrée.

Les récipients endommagés ou tout autre incident qui porte atteinte à la qualité d'un produit doivent être détecté, et sont notés et signalés au Laboratoire de contrôle de la qualité.

Tous les produits sont stockés dans les conditions appropriées et établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une rotation des stocks.

Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux sont claires, sans ambiguïté et sous la présentation propre à la C.H.M.P.

Des codes couleurs sont instaurés pour ces étiquettes.

Tout écart par rapport aux instructions ou procédures doit être évité dans la mesure du possible. Dans certains cas, il peut éventuellement y avoir une dérogation mais uniquement une dérogation écrite par une personne de la coordination générale.

L'accès aux zones de production est limité au personnel autorisé.

La contamination croisée de produits est contrôlée de façon rigoureuse. La contamination peut se faire de façon temporelle mais pas dans l'espace.

⊗ Validation (24)

Des méthodes de validation des opérations de préparation sont en cours d'évaluation. Ainsi une double vérification à chaque entrée ou sortie de stock est effectuée. Ces étapes sont sous la responsabilité des chefs de département et du responsable d'assurance qualité.

Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.

⊗ Opérations de conditionnement

Les articles de conditionnement sont particulièrement surveillés. Ces articles sont gérés et organisés par les responsables de hangar sous la responsabilité des responsables de secteur.

La quantité, l'identité et la conformité de tous les produits ou articles de conditionnement sont contrôlés au moment de leur fourniture.

L'étiquetage est effectué le plus rapidement possible après le remplissage et la fermeture.

Une attention particulière est apportée à toute impression manuelle.

Un contrôle en cours de conditionnement permet de vérifier :

- L'apparence générale de conditionnement;
- la présence de tous les éléments de conditionnement;
- l'utilisation des produits et articles de conditionnement corrects;
- l'exactitude de l'étiquetage.

Les médicaments, dont la fermeture ou l'emballage ont été endommagés, sont retirés des stocks et sont détruits après avoir été déstockés informatiquement

□ Chapitre 6 : Le Contrôle Qualité (25)

La C.H.M.P est un grossiste exportateur, le Laboratoire de contrôle Qualité n'est pas obligatoire d'un point de vue légal, mais au vu des insuffisances législatives en matière d'exportation des médicaments essentiels génériques de l'Europe vers les PED, la CHMP s'en est dotée et a axé son activité sur :

- L'agrément des fournisseurs de la C.H.M.P
- Le contrôle Qualité de médicaments provenant de Missions sur le terrain afin d'évaluer la pertinence d'un achat local.

Le Laboratoire répond aux critères des bonnes pratiques de Laboratoire. Les premiers chapitres décrits précédemment sont valables pour le Laboratoire.

⊗ Echantillonnage

Les prélèvements d'échantillons sont effectués selon les procédures en vigueur. Elles précisent :

- La méthode d'échantillonnage
- Le matériel utilisé
- La quantité d'échantillons à prélever;
- l'identification des récipients à partir desquels des échantillons ont été prélevés;
- les conditions de stockage;

Les échantillons qui servent de référence sont représentatifs du lot dont ils sont issus.

⊗ Le Contrôle

Les méthodes d'analyses sont validées ou en cours de validation.

Les résultats sont enregistrés et la vérification est faite par le Pharmacien responsable Qualité.

Pour tous les contrôles effectués et enregistrés, les enregistrements comprennent les données suivantes :

- Le nom du produit, son dosage
- Le numéro de lot, le nom du fabricant-fournisseur;
- Les résultats d'analyses, y compris les références des analyses (Pharmacopées Européennes, Américaines, Anglaises...)
- Les dates des contrôles et initiales de l'opérateur
- La décision claire d'acceptation ou de refus
- Les initiales, la date et la signature du Pharmacien Responsable Qualité

Dans certains cas, il est effectué une identification ou d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.

□ Chapitre 7 : Fabrication et analyse en sous traitance.

⊗ Généralités

Ce chapitre est d'une très grande importance pour la C.H.M.P car elle reflète son activité principale.

La description suivante est relative à l'agrément de fournisseurs de Médicaments. Tout document concernant l'agrément du fournisseur est archivé.

Tout nouveau fournisseur entrant au contact avec la C.H.M.P, doit se soumettre à un questionnaire d'évaluation préalable. (annexe 1)

Chaque fournisseur fera l'objet d'un audit(annexe 2).Un cahier des charges (annexe 3 et 4) est utilisé pour chaque transaction entre le fournisseur et la C.H.M.P.

Les performances du fournisseur sont évaluées par une fiche signalétique comprenant différents niveaux d'appréciations.

La procédure d'agrément est différente selon le statut du médicament en France.

1) Pour tout médicament possédant une Autorisation de Mise sur le Marché en France.

le fournisseur est dispensé du questionnaire d'évaluation générale, de l'audit. Le fournisseur doit par contre fournir à la C.H.M.P les pièces suivantes :

- Autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique;
- Certificat B.P.F., valable trois ans à compter de la date de bonification;
- Ampliation d'A.M.M. du produit fourni

Le fournisseur signe par contre les cahiers des charges et est évalué au regard de ses performances via la fiche signalétique fournisseur archivé dans le dossier agrément du fournisseur.

Cette procédure pourra s'appliquer pour les médicaments possédant une A.M.M. dans un pays européen reconnu comme ayant un système d'enregistrement équivalent à la France.

2) Pour tout médicament ne possédant pas d'A.M.M. en France ou équivalent en Europe, la procédure est la suivante :

* *Envoi du questionnaire d'évaluation générale qui est retourné accompagné de :*

- Autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique;
- Certificat B.P.F., valable trois ans à compter de la date de bonification;
- Enregistrement des médicaments dans le pays d'origine ou à l'exportation

* *Audit réalisé par deux personnes minimum choisies entre le Directeur du service, le Pharmacien Responsable Qualité, et le Pharmacien Responsable.*

Au cours de cet Audit, des échantillons de produits susceptibles d'intéresser la C.H.M.P sont prélevés et analysés par le laboratoire de contrôle qualité de la C.H.M.P.

** Si le fournisseur est jugé satisfaisant par la coordination Générale d'après les résultats de l'audit, les deux parties signent le cahier des charges.*

Le fournisseur n'est agréé que pour les produits ayant fait l'objet d'un contrôle préalable. Tout nouveau produit est analysé par le laboratoire de contrôle qualité lors de la première livraison et avant la première utilisation.

Sur la fiche article / fournisseur, au niveau informatique, un champ est renseigné pour définir l'agrément du produit pour un fournisseur donné. Ainsi, la liste des fournisseurs agréés pour un produit donné, peut être éditée.

** Les performances seront évaluées grâce à la fiche signalétique (annexe 5) fournisseur remplie par :*

- le directeur du service quant aux relations administratives (temps de réaction, documentation, adaptabilité, facturation,...)
- le Pharmacien responsable des opérations pharmaceutiques (respect des délais, colisage,...);
- le pharmacien responsable du contrôle qualité et de l'assurance qualité, au sujet de la qualité du produit (contrôles qualité randomisés, certificats d'analyse)

Le fournisseur sera agréé pour une durée d'un an. Passé ce délai, la consultation de la fiche signalétique entraîne soit une reconduction du cahier des charges, soit une modification de ce cahier et une nouvelle signature ou une remise en question de l'agrément du fournisseur.

*** Le donneur d'ordre**

Le donneur d'ordre est donc la C.H.M.P.

La C.H.M.P par ces audits et ces questionnaires évalue la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé, et s'assure que les principes de Bonnes Pratiques de Fabrication sont respectés.

*** Le sous traitant**

Le sous traitant vérifie que tous les produits qui lui sont livrés conviennent à leur destination.(26)

Le sous-traitant ne peut lui-même sous-traiter à une tierce partie le travail qui lui est confié par contrat sans que le donneur d'ordre n'ait donné son accord par écrit.

□ Chapitre 8 : Réclamation et rappels de médicaments

⊗ Principe

La CHMP se base pour ce chapitre extrêmement important , à la fois sur les B.P.F. (chapitre 8) et les Bonnes Pratiques de Distribution (directive européenne 94/C/63/03) en raison de son activité de grossiste exportateur.

Tout "fabricant" doit mettre en oeuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution.

La C.H.M.P possède un réseau de distribution disséminé dans le monde entier via divers association de tailles variée. L'aptitude à fournir une réponse rapide et efficace à l'ensemble des réclamations s'est avéré primordiale.

Une procédure fixant les modalités de rappel de lot, de retour et d'alerte pharmaceutique est rédigée et validée.

Cette procédure définit et décrit ces différentes phases :

- Le rappel de lot peut être défini comme l'action, décidée par le fabricant, de faire revenir tout ou partie de lots d'un produit expédié.
- Le retour est un mouvement d'un ou plusieurs produits qui peut correspondre ou non à un défaut ou à une présomption de défaut de qualité. Le retour à la C.H.M.P de produit non défectueux fait l'objet d'une procédure documentée. Les produits jugés défectueux faisant l'objet d'un rappel de lot, donc décidé par le fabricant, doivent être renvoyés à celui-ci selon les instructions du détenteur de l'A.M.M. (directive européenne n° 94/ C 63/03, chap.30) ou sont détruits sur place. Une attestation de destruction est alors exigée.

Cependant la CHMP se réserve la possibilité de déclencher des retours lorsque les critères de qualité sont jugés insuffisants après réunion de la coordination générale. La C.H.M.P assure alors la gestion de ce retour ainsi que l'éventuelle destruction de ce produit.

- L'alerte pharmaceutique est destinée à informer les clients de la C.H.M.P (responsables ou représentants d'associations humanitaires, ou autres structures à but non lucratifs) ainsi que les autorités de tutelle des secteurs concernés lorsque cela est possible, de la suspension temporaire de l'utilisation du ou des lots d'un produit donné.

Selon les résultats des investigations ultérieurement menées, cette suspension temporaire évoluera en rappel de lot, en retour de produit à la C.H.M.P ou sera levée.

- La réclamation est un jugement extérieur ou intérieur à la C.H.M.P, présumant un défaut de qualité concernant un produit nommément désigné et identifié.

Ces différentes actions peuvent émaner de plusieurs sources :

1) Sources Officielles

ces informations entraînent obligatoirement un rappel de lot.

ces sources sont :

⇒ la Direction de la Pharmacie et du Médicament et de l'Inspection en Pharmacie pour les produits disposant d'une A.M.M. en France

⇒ l'Agence du médicament pour les produits fabriqués en France mais destinés exclusivement à l'exportation

⇒ les différents Ministères de tutelle des fabricants de produits fournisseurs de la C.H.M.P

⇒ informations provenant des équivalents étrangers de la direction de la Pharmacie et du Médicament française des ministères de la santé receveurs des produits exportés par la C.H.M.P

⇒ autres sources (commission nationale de pharmacovigilance, centre antipoison, ordre des Pharmaciens, SNIP, Services de Police...)

2) Sources internes à la C.H.M.P

Pour prévenir un risque grave pour les patients

Ce cas de figure peut survenir lors de fait suivants :

⇒ résultats non conformes édités par le laboratoire de la C.H.M.P lors d'un contrôle de routine randomisé ne faisant pas l'objet d'un processus d'agrément client-fournisseur. Ce type d'information peut générer un retour à la C.H.M.P ou un rappel de lot si approbation du fabricant.

⇒ informations recueillies postérieurement à l'expédition de produit par la C.H.M.P et en mettant en évidence, grâce au système d'assurance de Qualité, un dysfonctionnement (ex : non respect de la chaîne du froid, erreurs qualitatives d'un produit,...) Ce type d'information génère un retour à la C.H.M.P.

3) Sources externes à la C.H.M.P

en aval :

⇒ information provenant des responsables ou représentants des associations humanitaires présentes dans le pays ou les produits ont été exportés jouant ainsi le rôle de relais avec les patients ou constatant des problèmes au niveau des conditions de stockage.

en amont :

⇒ à l'initiative du laboratoire fabricant qui transmet l'information à ses différents clients, et génère donc un rappel de lot.

Pour des raisons législatives et éthiques, la C.H.M.P ne déclenche un rappel de lots qu'après accord du fabricant et sauf exception justifiée par un caractère d'urgence, la C.H.M.P soumet le message de rappel au fabricant pour approbation ou mieux, quand cela est possible, envoie directement le message du fabricant.

Cependant, la CHMP se réserve la possibilité de déclencher des retours lorsque les critères de qualités du produit sont jugés insuffisants, même si le fabricant ne donne pas son accord.

Les différentes actions et sources d'informations sont résumés dans la figure 10, page 41

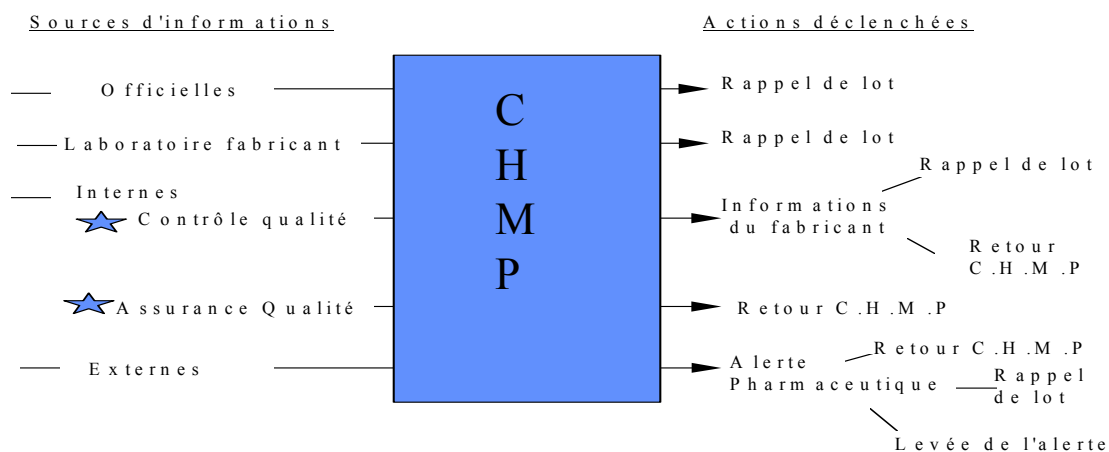


fig.10

⊗ Application

⇒ Information provenant de l'amont de la C.H.M.P

La C.H.M.P se doit alors de prévenir en aval les destinataires des produits qu'elle à expédiés. A la suite de ce type d'information, il ne peut être déclenché qu'un rappel et non pas une alerte pharmaceutique.

Listes des différentes étapes :

- réception de l'information
- réunion de la coordination générale
- recherche des associations clientes du ou des produits incriminés
- vérification à partir des bordereaux de traçabilité si ce ou ces produits sont en stock à la C.H.M.P, auquel cas, les retirer physiquement et les placer en zone de quarantaine dans un premier temps, puis dans la zone de retour si le fabricant en donne la consigne.
- transmission directe aux utilisateurs du message du fabricant s'il existe ou rédaction du message de rappel
- soumission au détenteur de l'A.M.M. ou d'autre enregistrement qui doit approuver ce message conformément à la directive Européenne n° 94/C63/03
- le détenteur de l'A.M.M. ou d'autre enregistrement doit stipuler si le rappel doit être effectué jusqu'au stade de la délivrance. Le message doit demander que les médicaments rappelés soient retirés immédiatement des stocks de médicaments distribués et soient stockés séparément en lieu sûr jusqu'à ce qu'ils soient renvoyés selon les instructions du détenteur de l'A.M.M., soit à la C.H.M.P, soit directement au fabricant ou qu'ils soient détruits sur place.
- envoi du message par fax, téléphone et confirmé par courrier
- information éventuelle du ministère de la santé du pays destinataire
- réception des produits retournés et mise en quarantaine jusqu'aux instructions du fabricant
- gestion du stock des retours / envois, ainsi que les éventuelles attestations de destruction.

⇒ Information provenant de la C.H.M.P

La C.H.M.P se réserve la possibilité de déclencher des alertes pharmaceutiques et éventuellement des retours lorsque les critères de qualité du produit sont jugés insuffisants.

- réception de l'information
- réunion de la coordination générale
- Dans le cas où la source d'information est une non-conformité analysée par le laboratoire de contrôle, le fabricant est informé et pourra éventuellement déclencher un rappel de lot (comme ci dessus)
- recherche des associations clientes du ou des produits incriminés
- vérification à partir des bordereaux de traçabilité si ce ou ces produits sont en stock à la C.H.M.P, auquel cas, les retirer physiquement et les placer en zone de quarantaine dans un premier temps, puis dans la zone de retour si le fabricant en donne la consigne.
- analyser les mêmes produits avec des lots différents s'ils sont en stock à la C.H.M.P si la décision est motivée par une analyse non conforme sur un lot donné et appliquer éventuellement la même procédure à ce ou ces lots
- rédaction du message d'alerte pharmaceutique ou de retour C.H.M.P
- envoi du message de rappel de lot, de retour ou d'alerte pharmaceutique par fax, téléphone et confirmation par courrier
- réception éventuelle des produits retournés et mise en quarantaine jusqu'aux instructions du fabricant
- réception des produits retournés, mise en quarantaine et destruction si retour à la C.H.M.P
- gestion du stock des retours / envois, ainsi que les éventuelles attestation de destruction.

⇒ Informations provenant du terrain

Ce sont les informations provenant des responsables ou représentants des associations à but non lucratif présentes dans le pays ou les produits ont été exportés jouant ainsi le rôle de relais avec les patients.

- réception de l'information par un formulaire type

- réunion de la coordination générale afin de déterminer si la procédure déclenchée est un retour ou une alerte pharmaceutique
- information du fabricant, si une alerte est déclenchée, qui pourra déclencher un rappel de lot s'il le juge nécessaire
- recherche des associations clientes du ou des produits incriminés
- vérification à partir des bordereaux de traçabilité si ce ou ces produits sont en stock à la C.H.M.P, auquel cas, les retirer physiquement et les placer en zone de quarantaine dans un premier temps, puis dans la zone de retour si le fabricant en donne la consigne.
- analyser les autres lots du produit s'ils sont en stock à la C.H.M.P et , en fonction des résultats, appliquer éventuellement la même procédure à tous les lots en stocks
- rédaction du message. Le rappel de lot ne peut être déclenché qu'après accord du fabricant
- en cas d'alerte pharmaceutique, rédiger le message selon les modèles en annexe et selon les résultats des investigations (laboratoire de contrôle interne à la C.H.M.P, réponse du fabricant) transformer l'alerte pharmaceutique en rappel de lot selon la procédure décrite ci-dessus, en retour ou autoriser la remise en circulation des produits
- envoi du message de rappel de lot ou d'alerte pharmaceutique par fax, téléphone et confirmer par courrier
- gestion du stock des retours / envois, ainsi que les éventuelles attestation de destruction.

Toutes les actions décidées et prises doivent être enregistrées avec les dates et heures des décisions et des applications. L'ensemble des documents est archivé pendant vingt ans pour pouvoir faire face à toute action judiciaire qui serait entreprise

□ Chapitre 9 : Auto-inspection

L'auto-inspection fait partie du système d'Assurance qualité de la CHMP et est réalisé de façon répétée en vue de contrôler la mise en oeuvre et le respect des bonnes pratiques pharmaceutiques et des normes en vigueur au niveau de la CHMP.

L'auto-inspection fait l'objet d'un compte-rendu annuel lors de revue de direction.

□ Chapitre 10 : La Distribution (27)

⊗ Enregistrement

Chaque achat et chaque vente est enregistré, avec l'indication de la date d'achat ou de fourniture, du nom du médicament en cause et des quantités reçues ou fournies, ainsi que du nom et de l'adresse du fournisseur ou du destinataire plus le n° de lot et la date de péremption

Le système informatique permet de retrouver l'origine (N° de lot, fabricant,...) et la destination des médicaments ou matériels.

⊗ Fournitures

Les médicaments sont transportés de façon telle que leur identification ne soit pas perdue. Ils sont protégés et à l'abri de conditions excessives de chaleur, de froid, de lumière, d'humidité, etc.

Une attention particulière a été portée sur le transport de médicaments dont le stockage exige des conditions de température contrôlée. En effet une vérification de la non rupture de la chaîne du froid est assurée, ceci par une validation à blanc de charge témoin en présence d'enregistreur permanent de température.

2.2 Normes ISO 9000

2.2.1 Introduction

Les premières "normes" ont été élaborées au sein de l'industrie, la première structure officielle a été mise en place dans le secteur électrique : c'est en 1906 que fut créée la Commission Electrotechnique Internationale.

Parallèlement se sont créés au début du XX^e siècle les premiers instituts nationaux de normalisation, bien que leur reconnaissance légale ait souvent eu lieu bien plus tard.

Après la seconde Guerre Mondiale, les délégués de 25 pays au comité de Coordination de Normalisation des Nations-Unies décidèrent en 1946 de créer une nouvelle organisation : l'ISO (International Organization for Standardization - Organisation Internationale de Normalisation)

L'ISO entrait officiellement en fonction le 23 février 1947 et tenait sa première Assemblée Générale en 1949 à Paris.(28)

Les normes ISO 9000 traitent du management du système qualité et de ce qui permet d'avoir confiance en ce système, l'assurance de la qualité.

Ces normes ne sont pas spécialisées par secteur d'activité mais sont applicables à tout secteur, car elles sont basées sur les catégories génériques de produits (produit manufacturés, produits issus de processus continu, logiciels, services).

Les normes ISO se sont affirmées comme une base d'échange et de communication entre les clients et les fournisseurs du monde entier. En effet, initialement elles ont été rédigées pour servir de référence dans les relations contractuelles bilatérales clients-fournisseurs, aujourd'hui elles sont utilisées pour la certification des systèmes de qualité des entreprises, mais surtout pour construire et maintenir la qualité.

2.2.2 Les différents types de normes

Les normes peuvent être classées en cinq grandes catégories :

1. Les normes qui facilitent la compréhension mutuelle et la communication

Elles traitent de :

- * terminologie, définitions précises et uniques
- * grandeurs, unités et symboles universels
- * conventions et désignations très largement acceptées

Exemples : Normes ISO 8402 (29), NF X 50-120

2. Les normes qui fixent les caractéristiques pour des produits ou des services

Tout produit ou service comporte un nombre important de propriétés qui peuvent se prêter à la normalisation

Ces normes peuvent traiter de :

- * l'interface et l'interchangeabilité, qui s'appuient essentiellement sur les caractéristiques dimensionnelles,

* l'aptitude à l'emploi qui s'appuie essentiellement sur les performances. Les performances définissent des niveaux de qualité, de sécurité des personnes, des biens, de l'environnement.

Exemple : ISO 9001 : maîtrise de la préparation, conception du produit, organisation de la production (30)

3. Les normes qui mesurent les caractéristiques précédentes

Elles traitent de :

- * méthodes statistiques, échantillonnage, plan de contrôle...
- * d'analyses et d'essais

Exemple : l'ISO 9003 : l'identification des exigences de qualité du client et une organisation des contrôles permettant de montrer de façon appropriée le respect de ces exigences. (31)

4. Les normes qui facilitent les transactions clients - fournisseurs en donnant des règles

Elles traitent de :

- * devis, contrats, cahier des charges,
- * condition de réception,
- * guides de mise en oeuvre et d'entretien.

Exemple : l'ISO 9002: la maîtrise des processus principaux permettant de satisfaire ces exigences,(32)

5. Les normes qui guident les démarches d'organisation et les méthodes de résolution de problèmes

Elles traitent de qualité, maintenance, informatisation, analyse de la valeur ...

Exemple les normes ISO 9000, ISO 9004.(28)

Les normes ISO 9004 et ISO 9000 donnent des directives à toutes les organisations à des fins de gestion de la qualité. L'ISO 9004 intègre des notions telles que la formation, la communication, la motivation.

L'ISO 9001, l'ISO 9002 et l'ISO 9003 sont utilisées pour l'assurance de la qualité en situation contractuelle. Elles ciblent trois domaines clés de la vie d'un produit ou d'un service : développement, production et contrôle.

L'ISO 9001 :

Ce référentiel concerne l'entreprise dans sa globalité, y compris sa fonction de conception et de développement de nouveaux produits.

La conformité du système qualité d'une entreprise à ce référentiel atteste de sa capacité à concevoir de nouveaux produits et à les fabriquer. L'entreprise, par sa fonction de développement et de recherche, a, en quelque sorte, le potentiel pour s'adapter à de nouvelles situations.

En générale, la norme ISO 9001 s'applique plutôt aux entreprises de produits complexes conçus et adaptés à chaque besoin ou de produits susceptibles d'être nocifs.

L'ISO 9002

Cette norme concerne la fonction production de l'entreprise. Elle atteste de la capacité à fabriquer (selon la définition de fabrication des B.P.F.) correctement des produits dont les spécifications techniques sont déjà définies.

Ce référentiel concerne plutôt les entreprises agissant en tant que sous-traitants non concepteurs.

L'ISO 9003

Il s'agit là d'apporter la confiance sur la capacité de l'entreprise à fournir des produits de qualité définis grâce à son système de contrôle de la production. Dans ce cas, la qualité est garantie :

- . par la représentativité des échantillons contrôlés par rapport à la production.
- . par la capacité de l'entreprise à réaliser sur des échantillons des essais ou des contrôles de qualité.

2.2.3 Application à la C.H.M.P

Le Manuel d'Assurance Qualité est l'application directe des normes de la série ISO 9002 . L'obtention d'un système qualité performant est la résultante de l'application des B.P.F. et des normes ISO 9002

Le Manuel Qualité est présenté en troisième partie de ce travail.

2.3 Conformité et Certification

2.3.1 Introduction (33)

Plusieurs raisons ,nationales, européennes et internationales, sont à l'origine du développement actuel de la certification d'entreprise et notamment :

- les opportunités offertes par l'ouverture des frontières et le nouvel environnement concurrentiel qui en résultera,
- les préoccupations des donneurs d'ordres sur les capacités des entreprises à satisfaire leurs besoins dans le domaine technique et en matière de maîtrise de la qualité,
- les préoccupations des chefs d'entreprises qui veulent faire reconnaître leur savoir-faire sur le plan international,
- la nécessité d'harmoniser les exigences de base en assurance qualité et les techniques d'audit,
- la nécessité de limiter la multiplicité actuelle des audits des donneurs d'ordres et des règles de reconnaissance des capacités d'entreprise,
- le développement de la réglementation nationale et européenne en matière de qualité et de certification.

2.3.2 Le système Français de certification d'entreprise (34)

Le système Français est géré par l'A.F.A.Q (Association Française pour la Certification par Tierce Partie des Systèmes d'Assurance Qualité des Entreprises)
Cette association régie par la loi de 1901 a été créée en juin 1988.

L'A.F.A.Q assure trois fonctions :

- une fonction d'accréditation des comités de certification :

* Par un comité chargé de définir les règles de déontologie de l'A.F.A.Q et de veiller à leur application.

* Comité assurant l'audit des comités de certification pour accréditer et suivre leurs activités. Il est chargé également de l'instruction des dossier d'appel.

* Par une commission ayant pour vocation de qualifier les auditeurs susceptibles de se voir confier des missions de l'A.F.A.Q

- une fonction de coordination :

- une fonction de certification des systèmes d'assurance de la qualité des entreprises :

- * Par un comité qui assure l'instruction des demandes des entreprises et prennent les décisions sur ces demandes au vu des rapports d'audits établis par les auditeurs qualifiés.

- * Comité chargé également de veiller au maintien dans le temps des certificats qu'ils délivrent.

◇ **base de la certification A.F.A.Q**

L'A.F.A.Q se base sur :

- Le guide de référence appliqués aux entreprise schématisé par la figure 11 (34) page 51

C'est le référentiel de l'A.F.A.Q. il est constitué par l'une des normes ISO 9001, 9002, 9003, 9004, introduite par la norme ISO 9000. Il est éventuellement complété par des documents propres à l'activité considérée et appelés "guides d'application"

- La norme ISO 10011 sur les audits
- La norme EN 45012 sur les organismes de certification des systèmes qualité.

◇ **Décision de certification**

Dans le processus de certification, le comité se prononce sur la certification au vu des résultats de l'audit et des conclusions de l'auditeur tels qu'ils figurent dans le rapport d'audit.

Dans le cas où les résultats de l'audit montrent la conformité du système qualité, le comité de l'A.F.A.Q prend la décision de délivrer le certificat.

Dans le cas contraire, l'entreprise peut avoir la possibilité de corriger les non-conformités détectées. En tout état de cause, la correction doit alors intervenir dans les délais convenus avec le comité.

Dans cette hypothèse, le comité examine à nouveau le dossier de l'entreprise afin de vérifier que les non-conformités détectées ont été corrigées. Cet examen peut se faire sur documents justificatifs ou après visite complémentaire de l'auditeur.

En revanche, si l'entreprise n'est pas en mesure de pouvoir corriger les non-conformités détectées, le comité ne peut délivrer de certificat.

◇ **Le certificat de l'A.F.A.Q**

Il est délivré par l'A.F.A.Q à toute entreprise qui en fait la demande et qui respecte le référentiel de l'A.F.A.Q dans les conditions précisées ci-avant.

La durée de validité du certificat est de trois ans. Au terme de cette période, un audit de renouvellement est effectué sur la base d'une nouvelle évaluation complète.

Des audits de suivi sont réalisés sur la base d'au moins un audit par année de validité du certificat.

A tout moment, le certificat peut-être retiré si l'entreprise ne respecte plus les exigences du référentiel de l'A.F.A.Q.

◇ **Le processus de certification**

- Phase I : Prise de contact / demande de certification adressée par l'entreprise à l'AFAQ

- * Envoi par l'AFAQ du dossier d'identification qui comprend le questionnaire d'identification (QI)

- * Analyse de la réponse au QI

- * Affectation à l'un des comités de certification de l'AFAQ

- Phase II : Instruction

- * Envoi par le comité de certification du contrat cadre et des éléments de tarification et d'informations complémentaires

- * Envoi du questionnaire préliminaire (QP), du guide de référence et des guides d'application nécessaires

- * Etude de la réponse de l'entreprise au QP. Evaluation du temps d'audit et proposition de l'équipe d'audit

- Phase III : Audits

- * Préparation, réalisation de l'audit et rédaction du rapport

- * Envoi à l'entreprise, examen de ses réponses, audit éventuel de confirmation

- Phase IV : Certification

- * Examen du dossier par le comité de certification

- * Décision de certification
- * Communication de la décision à l'entreprise
- * Envoi du certificat, valable trois ans

- Phase V : Maintenance

(Pour les deux années qui suivent la délivrance du certificat)

- * Maintenance du certificat
- * Visites de contrôle donnant lieu à rapport

- Phase VI : Renouvellement

- * Renouvellement du certificat
- * Visite de contrôle donnant lieu à rapport.

2.3.3 Préparation de l'entreprise à la certification (35)

Bien qu'il soit nécessaire que la demande de mise en place du Système Qualité en vue de la préparation à la certification soit adaptée à la taille de l'entreprise, la nature de ses activités, le degré de complexité de la ligne de production et l'état du système qualité existant, il existe cependant cinq étapes de base à suivre pour réaliser la mission complète pour une entreprise visant la certification d'entreprise. la figure 12 page 54 illustre les différentes étapes

□ Première étape : Définition des objectifs et identifications des moyens de l'entreprise

○ Les questions doivent permettre de préciser les objectifs en matière de certification (quels produits et activités, quels établissements ou lignes de production)

○ Le choix du modèle (ISO 9001, 9002, 9003) applicable et approprié. Ce choix prendra également en compte des éléments :

* Economique : risque, coûts et bénéfices mis en jeu lors de l'application du système qualité, tant pour l'entreprise que pour les clients.

* Techniques : Notions de sécurité, fiabilité, disponibilité liées aux processus, aux produits ou aux services.

fig.12

□ Deuxième étape : Etat des lieux initial

Il est réalisé dans les locaux de l'entreprise et porte sur les domaines, activités et moyens concernés par la certification, il a pour but d'évaluer la situation actuelle du système qualité par rapport aux exigences applicables prescrites dans la norme spécifiée de la série ISO 9000 et éventuellement dans le "Guide d'Application", relatif au secteur d'activité de l'entreprise.

Cet état des lieux consiste donc, dans la majorité des cas, en un diagnostic qualité.

Les objectifs essentiels de ce diagnostic sont :

- * De collecter les informations sur les activités et domaines concernés et la documentation qualité existante.
- * S'assurer que le système qualité couvre l'ensemble des activités concernées, qu'il est conforme aux exigences applicables, qu'il est documenté,
- * Evaluer le fonctionnement de l'organisation conformément aux documents existants du système qualité (Manuel Qualité, Procédures, Instructions)
- * Apprécier l'aptitude du système qualité de l'entreprise à recevoir et réussir un audit de certification,
- * Suggérer les améliorations et actions correctives éventuelles

□ Troisième étape : Etablissement d'un Programme d'Action

Un programme d'action, tenant compte des résultats et des recommandations de l'état des lieux initial, est établi avec l'étroite collaboration et la participation des responsables concernés de l'entreprise.

Il doit comprendre :

- * La définition de la méthodologie de fonctionnement,
- * La définition de la structure organisationnelle,
- * La définition de la structure des moyens documentaires (Manuel Qualité, Procédures...)
- * L'élaboration ou le développement des moyens documentaires du système
- * L'établissement d'un planning détaillé de mise en oeuvre,

Le programme d'actions définit donc les moyens, le calendrier détaillé et les actions à mettre en oeuvre pour élaborer, améliorer ou mettre en place un système qualité documenté dans l'objectif, entre autres, d'aboutir à la certification d'entreprise.

□ Quatrième étape : Mise en place du programme d'action

Sa mise en application doit être basée sur une démarche participative et l'implication de tous les intervenants.

La mise en place du programme d'action doit aboutir à :

- * L'élaboration ou l'amélioration des moyens documentaires
- * La mise en oeuvre effective et le fonctionnement du système conformément à la documentation établie (Manuel Qualité, Procédures, Instructions ...)
- * L'existence au sein de l'entreprise d'un système qualité documenté certifiable par l'AFAQ.

La durée de cette étape est fonction de l'état initial de l'entreprise, de la durée de mise en place du programme d'action, des moyens mis en oeuvre pour réaliser ce programme de la participation et de l'implication du personnel concerné de l'entreprise.

□ Cinquième étape : Audit de Validation

A l'accomplissement de la quatrième étape, un audit final sera réalisé. Cet audit permet de familiariser le personnel de l'entreprise à l'audit de certification et de lui donner confiance dans la conformité de leur système qualité.

L'audit doit être réalisé en appliquant toutes les règles relatives au fond et à la forme de l'audit A.F.A.Q.

Il doit intervenir lorsque l'entreprise estime que son système qualité répond aux exigences du référentiel choisi, mais suffisamment tôt pour permettre d'appliquer d'éventuelles actions correctives et améliorations avant l'audit de certification A.F.A.Q.

A l'achèvement de la préparation de l'entreprise à la certification l'entreprise formule sa demande de certification à l'AFAQ.

3. Choix de la Normes ISO 9002, pour la C.H.M.P

Pour obtenir la certification, la CHMP est amenée à développer un système qualité conforme aux normes de la série ISO 9002.

Ce système qualité est rentable, puisqu'il permet à la CHMP d'améliorer son fonctionnement interne et de réduire ses coûts de non-conformité.

La certification permet l'amélioration des relations clients-fournisseurs et en même temps elle préserve les intérêts des utilisateurs en garantissant le respect des exigences prévues. Par la même, elle donne une crédibilité supplémentaire sur le sérieux et les compétences de la CHMP vis à vis des bailleurs de fond notamment la Communauté Economique Européenne (C.E.E.)

La certification donne la preuve et montre d'une façon tangible que l'entreprise possède les capacités et moyens nécessaires pour satisfaire les besoins des clients nationaux, européens et internationaux. Elle permet également, dans la perspective de la libre circulation des biens, de faciliter les échanges commerciaux des entreprises certifiées.

La norme ISO 9002 répond parfaitement aux attentes du système qualité organisé par la CHMP, elle respecte les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication, Laboratoire, Distribution, tout en laissant la possibilité d'étendre ses activités à une éventuelle production de médicaments génériques.

TROISIEME PARTIE :

**LE SYSTEME
DOCUMENTAIRE**

1. DOCUMENTATION

1.1 Généralités (36)

La documentation fait partie intégrante d'un programme d'assurance Qualité car elle permet d'établir à la fois les *circonstances* et les *preuves* de tous les éléments qui contribuent à la qualité des produits et des services.

Il est important de concevoir des documents simples et facile à suivre et il faut aussi que les usagers éventuels participent à leur mise au point.

On trouvera décrits ci-après les principaux aspects de l'établissement des documents.

- Il faut pouvoir identifier le personnel chargé des étapes importantes de la production : faute de connaître l'identité des personnes responsables des étapes critiques, il est quasiment impossible de confier des responsabilités et d'apporter des améliorations pratiques.

- Le relevé des taches accomplies est le deuxième aspect le plus important de l'établissement des documents. Il faut suivre les procédures opératoires et prouver qu'on l'a fait. Le personnel doit, à certains stades, indiquer que les opérations critiques ont été menées à bonne fin et des mécanismes doivent permettre de repérer toute suppression, omission ou modification ainsi que le responsable du changement.

- Un changement, une exception ou un écart par rapport à une méthode précise se justifie de temps à autre. Pour réduire le plus possible les effets négatifs sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du service ou du produit, y compris le gaspillage du matériel, toutes ces modifications seront consignées et l'on doit pouvoir identifier personnellement leur auteur; il faut également noter les raisons pour lesquelles on n'a pas suivi le mode opératoire normalisé. La modification doit être approuvée par le responsable, dont on notera l'identité

- Chaque membre du personnel est responsable devant une autorité supérieure, et la voie hiérarchique doit être clairement définie.(cf. personnel : organigramme)

Les procédures : il s'agit du document de base qui décrit et valide l'opération ou la tâche en question et constitue donc un élément essentiel de l'A.Q.

1.2 SPECIFICATIONS DES DOCUMENTS

Les fiches et les documents utilisés doivent avoir une présentation normalisée, adaptée au contexte local. Ils doivent être conformes à la réglementation nationale et satisfaire aux exigences médicales

1.3 MISE EN OEUVRE

Le personnel concerné doit avoir ces fiches et ces documents à sa disposition, être familiarisé avec leur teneur et bien les comprendre pour pouvoir ensuite les utiliser selon les instructions.

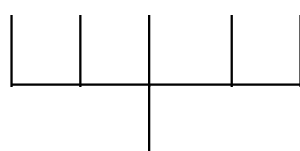
2. Les Procédures

La CHMP rédige toutes ses procédures ou autres documents selon une procédure des procédures qui a pour objet de définir l'ensemble des règles et des méthodes d'identification, d'élaboration, d'approbation, de diffusion des différentes classes de documents inclus dans le Manuel Qualité de la CHMP.

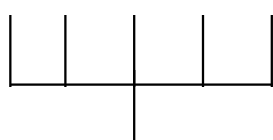
2.1 Règles d'identification

Les différentes classes de documents (procédures, annexes ou instruction opératoire) sont identifiées, répertoriées et classées à l'aide d'une référence figurant dans l'en-tête de page des différents documents.

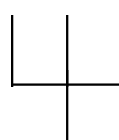
Cette référence se compose de :



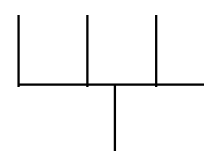
N° du Chapitre
du Manuel Qualité



Abréviation du
Secteur concerné



Abréviation de
la classe du
document



N° Chronologique

Exemple :

Réf. 4.10 / LABO / PG / 004

4.10 : Chapitre "Etat des contrôles et des essais" du Manuel Qualité

LABO : Laboratoire

PG : Procédure Générale

004 : Quatrième Procédure Générale du Chapitre "Etat des contrôles et des essais" du Manuel Qualité; secteur Laboratoire.

Les listes des secteurs sont :

CHMP : Procédure commune à la Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique

MDES : Procédure spécifique au secteur Médicament Essentiel (MEDESS)

MATB : Procédure spécifique au secteur Matériel Médical et de Biologie (MATMED-BIO)

LABO : Procédure spécifique au laboratoire de Contrôle Qualité

Le service d'Assurance Qualité détient la liste des procédures ou instructions diffusées et gère la chronologie des numéros. En cas de suppression d'une procédure ou d'instructions, sa référence d'identification pourra être à nouveau attribuée.

2.2 Règles d'élaboration

Le Directeur Général, les membres de la coordination générale, le Responsable du secteur concerné et le Responsable d'assurance Qualité (R.A.Q) sont les seules personnes habilitées à décider de la création d'un document.

Ils peuvent rédiger eux-mêmes le projet de document ou en confier la rédaction à toute personne de leur choix, voire à un groupe de travail. Dans tous les cas le Responsable de secteur conserve sa responsabilité de vérificateur et devra s'assurer de la conformité du document aux règles en vigueur dans son secteur.

Le schéma de construction d'une procédure est présenté en annexe 6

Tous les documents sont élaborés à partir du même logiciel, de la même police d'écriture, et de la même taille conformément à la Charte graphique de P.S.F.

Toutes les procédures comportent une page de garde qui comprend :

- le logo de la CHMP;
- le chapitre du Manuel Qualité
- la date de rédaction
- l'indice de révision
- le nombre de pages
- la référence d'identification du document
- l'identité du rédacteur, vérificateur, de l'approbateur et un visa de la direction
- un cadre réservé au tampon du responsable Assurance Qualité
- le titre de la procédure
- le sommaire
- le cadre de diffusion

Toutes les autres pages des documents possèdent un cadre rappelant :

- le nom de la CHMP
- le titre de la procédure
- l'indice de révision
- la pagination
- la référence d'identification du document

Les procédures sont élaborées sur informatique à l'aide d'un fichier de référence standardisé quant à la présentation des procédures.

Leur organisation est la suivante :

Plan d'une procédure Générale :

- I Objet et domaine d'application
- II Description et présentation
- III Gestion du Résultat

Plan d'une procédure opératoire :

- I Objet
- II Documents, matériel et réactifs
- III Mode opératoire
- IV Responsabilités
- V Résultats
- VI Annexes

Plan d'une procédure matériel

- I Description, Identification
- II Qualification et Validation
- III Fiche de vie
- IV Commandes et Achats
- V Mode d'utilisation
- VI Annexes

Plan d'une procédure réactif

- I Description, caractéristiques
- II Commandes et achats
- III Conditions de stockage
- IV Mode de préparation et validation
- V Elimination
- VI Annexes

La présentation des instructions opératoires (IO) est standardisée de la façon suivante :

- en haut à gauche : référence d'identification de l'instruction opératoire
- en haut à droite : date
- en bas à droite : nom fichier
- en bas au centre : le secteur concerné

2.3 Règles d'approbation

Le Responsable Assurance Qualité doit s'assurer que chaque procédure ou instruction est :

- conforme à la politique qualité de la CHMP (ISO 9002)
- cohérentes avec les autres documents déjà diffusés
- conformes aux législations d'un établissement pharmaceutique (B.P.F., B.P.D. et B.P.L.)

Les procédures doivent faire l'objet avant leur édition définitive d'une période probatoire au niveau du ou des services concernés. Cette procédure est alors éditée sans logo.

En cas de désaccord, il apporte des corrections et soumet le document ainsi modifié au rédacteur.

Le rédacteur et le vérificateur révisent le document puis le transmettent au Responsable Assurance Qualité pour approbation. Enfin, la Direction de la CHMP donne son Visa.

Une fois approuvé le R.A.Q appose son tampon au niveau du cadre.

2.4 Diffusion

Diffusion interne

La diffusion des documents est contrôlée, l'ensemble des destinataires étant en annexe de chaque document. Chaque copie doit porter les initiales du Responsable Assurance Qualité au stylo de couleur au niveau du cadre de révision pour éviter toute photocopie abusive.

La signature du destinataire au niveau de chaque pied de page atteste de la réception de l'exemplaire.

L'exemplaire réservé au R.A.Q est signé par tous les destinataires.

Diffusion externe

après approbation du Pharmacien Responsable, des copies des documents pourront être transmises à des personnes extérieures à la CHMP. Ces copies porteront la mention "Diffusion non contrôlée". Une liste de diffusion externe mentionnant les personnes ou sociétés ayant reçu une copie est tenue à jour par le Responsable Assurance Qualité.

2.6 Modification, archivage et gestion informatique

Toute demande de modification (révision ou suppression) doit être adressée au vérificateur du document.

Une procédure ou un document (tout ou partie) peut être remis en cause :

- lors d'une inspection (externe ou auto-inspection)
- lors de tout changement survenant aux niveaux des locaux, du matériel ou des procédés d'exécution
- par les opérateurs ou chef de service

Après acceptation de la modification par le vérificateur, tous les exemplaires en circulation sont récupérés par le Responsable Assurance Qualité et sont détruits. Seuls l'exemplaire du R.A.Q est conservé et archivé. Ce document porte la mention "document supprimé depuis le .." sur la page de garde.

Le document ainsi modifié suit les étapes d'élaboration, d'approbation et de diffusion décrites précédemment. Chaque mise à jour entraîne le changement de l'indice de révision. De ce fait, la référence du document détruit pourra à nouveau être utilisée.

Tous les documents sont créés sur des systèmes informatiques personnels, à partir d'un fichier et stockés jusqu'à approbation. Une fois approuvés, les documents sont stockés sur système informatique spécifique contenant tous les documents du système d'Assurance Qualité avec accès protégé sous la responsabilité du R.A.Q. Les documents de travail stockés sur système informatique personnel doivent être détruits après cette opération.

Un exemplaire de chaque procédure est archivé sur papier par le service d'Assurance Qualité.

3. Le Manuel Qualité

Il s'agit d'un document décrivant les dispositions prises par l'entreprise pour obtenir la qualité de ses produits ou services (37).

Nous avons donc décidé de rédiger ce Manuel d'Assurance Qualité (MAQ) selon les normes ISO 9002. De ce fait dans ce MAQ, le plan des items développés dans la norme ISO 9002 est conservé autant que possible (38).

Ci-après, est présenté le MAQ tel qu'il a été rédigé à la CHMP. Il est en cours de validation.

	MANUEL QUALITE	Révision	Page
	Date de rédaction :		
	Rédigé par Vérifier par Approuver par Visa		

MANUEL QUALITE DE LA CENTRALE HUMANITAIRE MEDICO-PHARMACEUTIQUE

DIFFUSION :

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

SOMMAIRE

	Pages
1- OBJET ET DOMAINE D'APPLICATION ET REGLES DE GESTION	
1-1 OBJET	
1-2 DOMAINE D'APPLICATION	
1-3 REGLES DE GESTION	
2- PRESENTATION DE LA C.H.M.P	
2-1 HISTORIQUE	
2-2 ACTIVITE ET PRODUITS	
3- DOCUMENTS DE REFERENCES ET DEFINITION	
3-1 DOCUMENTS DE REFERENCES	
3-2 DEFINITIONS	
4- EXIGENCES EN MATIERES DE QUALITE	
4-1 RESPONSABILITE DE LA DIRECTION	
4-1-1 POLITIQUE QUALITE	
4-1-2 ORGANISATION	
<i>4-1-2-1 Représentant de la direction et Définition de fonction</i>	
<i>4-1-2-1-1 Pharmacien Responsable</i>	
<i>4-1-2-1-2 Directeur MEDESS</i>	
<i>4-1-2-1-3 Directeur MATMED-BIO</i>	

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

4-1-2-1-4 Responsable Qualité

4-1-2-1-5 Responsable des opérations pharmaceutiques

4-1-3	REVUE DE DIRECTION
4-2	SYSTEME QUALITE
4-3	REVUE DE CONTRAT
4-4	MAITRISE DES DOCUMENTS
4-5	ACHATS
4-6	PRODUITS FOURNIS PAR L'ACHETEUR
4-7	IDENTIFICATION ET TRACABILITE DES PRODUITS
4-8	MAITRISE DES PROCEDES
4-9	CONTROLES ET ESSAIS
4-10	MAITRISE DES EQUIPEMENTS DE CONTROLE, DE MESURE ET D'ESSAIS
4-11	ETATS DES CONTROLES ET DES ESSAIS
4-12	MAITRISE DES NON CONFORMITES
4-13	ACTIONS CORRECTIVES
4-14	MANUTENTION, STOCKAGE, CONDITIONNEMENT, ET LIVRAISON
4-15	ENREGISTREMENT RELATIF A LA QUALITE
4-16	AUDITS QUALITE INTERNES
4-17	FORMATION
4-18	TECHNIQUES STATISTIQUES

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

5- MISE A JOUR DU MANUEL QUALITE

6- ANNEXES

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

1- OBJET ET DOMAINE D'APPLICATION ET REGLES DE GESTION

1-1 OBJET

L'objet de ce Manuel Qualité est de décrire le système d'Assurance de la Qualité mis en place au niveau de la Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique de Pharmaciens Sans Frontières (Centrale d'achats en médicaments essentiels génériques, matériel médical et de biologie), en mettant l'accent sur l'aspect préventif, et sur la capacité à maîtriser l'apparition et le traitement d'éventuelles défaillances.

Il est donc porté à la connaissance de l'ensemble du personnel, comme il peut l'être également pour d'éventuels partenaires, commanditaires extérieurs ou sur demande des associations bénéficiaires de nos services

1-2 DOMAINE D'APPLICATION

Destiné à assurer l'homogénéité et la cohérence des actions, il se limite cependant à l'énoncé des règles fondamentales et fait appel pour un aspect plus détaillé à des procédures, instructions et enregistrements.

Ces documents sont rappelés tout au long des chapitres de ce manuel et parfois répertoriés en annexes.

1-3 REGLES DE GESTION

Le présent Manuel est géré par le Responsable Qualité de la C.H.M.P.

La mise à jour du Manuel Qualité est annuelle lors de la revue de Direction. Des mises à jour intermédiaires peuvent intervenir en cas d'évolutions majeures de l'organisation.

L'ensemble des révisions apportées depuis la dernière édition, figure dans la grille de mise à jour située en fin du Manuel.

La diffusion du Manuel est sous la responsabilité du Responsable Qualité

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

2- PRESENTATION DE LA C.H.M.P

2-1 HISTORIQUE

En mars 1990, "Pharmaciens Sans Frontières" décidait de se doter d'une structure d'approvisionnement en Médicaments Essentiels génériques pour satisfaire aux besoins de ses missions.

La centrale d'approvisionnement de Pharmaciens Sans Frontières s'est rapidement dotée, à coté de son département MEDESS (Médicaments Essentiels) d'un département MATMED-BIO (Matériel Médico-chirurgical et équipement de laboratoires d'analyses) et devant la demande croissante a commencé à fournir d'autres structures humanitaires en dehors des missions P.S.F.

En France, seul un établissement pharmaceutique est autorisé à distribuer des médicaments. Or, pour devenir établissement pharmaceutique, il fallait être inscrit au registre du commerce, ce que ne pouvait faire une association à but non lucratif (loi 1901).

L'article L 596-1, paru dans la loi du 8 décembre 1992, relative à la pharmacie et au médicament, autorise une association à but non lucratif à devenir établissement pharmaceutique distribuant en gros des médicaments à des structures ayant la même vocation humanitaire ; le pharmacien responsable de l'établissement devant participer à la direction générale de l'association.

En Janvier 1993 est créée une nouvelle association, la Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique (CHMP), appelée à devenir établissement pharmaceutique dès la publication des décrets d'application de la loi du 8 décembre 1992.

2-2 ACTIVITE ET PRODUITS

La C.H.M.P a pour mission de :

- ☐ Organiser l'approvisionnement au *moindre coût*, tout en veillant à la *qualité*, de :
 - médicaments et de tous produits connexes ou complémentaires, auprès des laboratoires et plus généralement de toutes structures médico--pharmaceutiques ou autres;

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

○ matériel médical, chirurgical, d'imagerie médicale, appareils, réactifs et fournitures pour analyse biologique.

- ❑ S'assurer que la *qualité* des produits obtenus auprès des fournisseurs est conforme aux standards de *qualité occidentaux*
- ❑ Mettre à la disposition des associations à vocation Humanitaire et de toutes structures d'aide humanitaire les produits adaptés;
- ❑ Mettre à la disposition des populations des pays en voie de développement, défavorisées ou en difficultés, des produits adaptés, en s'assurant que les envois parviennent rapidement et en bon état aux destinataires;
- ❑ S'assurer de la bonne utilisation des médicaments et autres produits par les organismes demandeurs en se réservant un droit de refus en cas d'utilisation non éthique et non déontologique;
- ❑ Apporter tous conseils, informations et formations concernant la bonne utilisation du médicament et réaliser, en général, toute opération se rattachant directement ou indirectement à l'objet.

3- DOCUMENTS DE REFERENCES ET DEFINITION

3-1 DOCUMENTS DE REFERENCES

Le Manuel Qualité de la C.H.M.P est rédigé en référence aux documents suivants :

- **NF EN 18402** Qualité - Vocabulaire
- **NF EN 29002** Modèle pour l'assurance de la qualité en production et installation
- **NF EN 29003** Modèle pour l'assurance de la qualité en contrôle et essais finals
- NF EN 10013** Lignes directrices pour l'élaboration des manuels qualité

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

3-2 DEFINITIONS

ACTION CORRECTIVE

Action entreprise pour éliminer les causes de non-conformité, d'un défaut ou de tout autre événement indésirable existant, pour empêcher son renouvellement.

ACTION PREVENTIVE

Action entreprise pour éliminer les causes de non-conformité, d'un défaut ou de tout autre événement indésirable potentiel pour empêcher qu'il ne se produise. Ces actions peuvent induire des changements dans les procédures.

ANOMALIE

Déviations par rapport à ce qui est attendu.

ASSURANCE QUALITE

Ensembles des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité.

AUDIT QUALITE

Examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et les résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies et si ces dispositions sont mises en oeuvre de façon effective et sont aptes à atteindre les objectifs.

CONTROLE

Actions de mesurer, examiner, essayer, passer au calibre une ou plusieurs caractéristiques d'un produit ou d'un service et de les comparer aux exigences spécifiées en vue d'établir leur conformité.

DEROGATION (après production)

Autorisation écrite d'utiliser ou de livrer un produit non-conforme aux exigences spécifiées. Elle est limitée à la livraison d'un produit, possédant des caractéristiques non-conformes comprises dans les limites précises, pour une quantité ou une période de temps limitée.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

ENREGISTREMENT

Document qui fournit des preuves tangibles des activités effectuées ou des résultats obtenus. Parmi ces enregistrements figurent la traçabilité, les actions préventives et correctives. Un enregistrement peut être écrit ou conservé sur un support de données quelconque.

FIABILITE

Aptitudes d'un dispositif à accomplir une fonction requise, dans les conditions données, pendant une durée donnée. Le terme de "fiabilité" est aussi utilisé comme caractéristique de fiabilité désignant une probabilité de succès ou un pourcentage de succès.

FOURNISSEUR

Organisme qui fournit un produit au client. Le fournisseur peut-être dénommé titulaire du contrat, il peut être interne ou externe.

MANUEL QUALITE

Document énonçant et expliquant la politique qualité d'une entreprise et décrivant son système qualité.

PROCEDURES

Documents écrits propres a chaque entreprise décrivant les opérations usuelles non détaillées dans le manuel qualité.

PROCESSUS OU PROCEDE

Ensemble de moyens et d'activités liés qui transforment des éléments entrants en éléments sortants

PRODUIT

Résultats d'activités ou de processus. Le produit peut-être matériel et désigner des produits issus de processus de fabrication continus; mais il peut-être aussi immatériel et désigner alors des informations, des concepts ou le service.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

QUALIFICATION

Opération qui consiste à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. La qualification du matériel se trouve incluse dans un concept plus large de validation du système interactif matériel-technique-réactifs.

QUALITE

Ensemble des caractéristiques d'un produit qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites

REVUE DE DIRECTION

Evaluation formalisée, effectuée par la direction au plus haut niveau, de l'état et de l'adéquation du système qualité par rapport à la politique qualité et à ses objectifs.

TRACABILITE

Aptitude à retrouver l'historique de production et commercialisation des produits au moyen d'identifications enregistrées.

VALIDATION

Confirmation par examen et apport de preuves tangibles que les exigences particulières pour un usage spécifique prévu sont satisfaisantes.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

4- EXIGENCES EN MATIERES DE QUALITE

4-1 RESPONSABILITE DE LA DIRECTION

4-1-1 POLITIQUE QUALITE

La Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique est avant tout un établissement pharmaceutique. C'est pourquoi nous avons établi et mis en oeuvre un programme d'Assurance de la Qualité, conforme aux exigences ISO 9002 et aux normes de bonnes pratiques de distribution, de laboratoire, ainsi qu'à certains chapitres des bonnes pratiques de fabrication spécifiques à nos activités.

Ce système a été mis en place également comme témoin, pour nos commanditaires et nos clients, de la sécurité, de l'efficacité et de la fiabilité de nos envois médico-humanitaires.

Appliquer les normes ISO 9002 entraîne un surcoût de travail et de temps mais est une nécessité par la mission pharmaceutique et la dimension internationale de la Centrale et de ce fait demande une rigueur plus intense pour l'obtention de la qualité.

Chacun d'entre nous, dans l'accomplissement de ses fonctions, doit être soucieux du respect de la qualité. La Direction Qualité de la C.H.M.P en est le garant.

Je veillerai particulièrement au respect de ces prescriptions et je compte sur chacun pour participer à cette tâche.

Pharmacien Responsable
J.Y VIDEAU

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

4-1-2 ORGANISATION

Pour ce faire, la C.H.M.P a adopté une structure en Branches d'Activités Opérationnelles. Cette organisation est présentée sous forme d'organigramme page suivante. Ce découpage en Branches d'Activités s'effectue comme suit :

MATMED constitue la Branche d'Activités du Matériel Médical et de la Biologie

MEDESS constitue la Branche d'Activités des Médicaments Essentiels

LABORATOIRE et ASSURANCE QUALITE constitue la Branche d'Activité du contrôle de qualité pharmaceutique et de recherche.

SERVICES GENERAUX constitue la Branche d'Activités essentiellement administrative. Elle regroupe les activités liées aux produits qui ne sont pas confiés aux autres branches : gestion financière et administrative, demandes des clients, service après vente, support logistique.

4-1-2-1 Représentant de la direction et Définition de fonction

4-1-2-1-1 Pharmacien Responsable

4-1-2-1-2 Directeur MEDESS

4-1-2-1-3 Directeur MATMEB-BIO

4-1-2-1-4 Responsable Qualité

4-1-2-1-5 Responsables des opérations pharmaceutiques

L'ensemble se réunit en Coordination générale.

4-1-3 REVUE DE DIRECTION

Une fois par an, une revue de direction est réalisée portant sur les problèmes qualité rencontrés, les solutions apportées, le suivi des actions correctives. La revue de direction inclut une évaluation des résultats des audits qualité.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

4-2 SYSTEME QUALITE

Le système qualité est *"l'ensemble de l'organisation, des responsabilités, des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en oeuvre le management de la qualité"* (ISO 8402).

Le système qualité comprend cinq niveaux : un manuel d'assurance qualité, des procédures générales, des procédures opératoires, matériels et réactifs, des instructions opératoires, et des enregistrements.

Les documents font partie intégrante du Système d'Assurance Qualité. L'ensemble de la documentation est formalisé par des documents écrits décrivant exactement ce qui se passe dans la C.H.M.P et dans chacun des secteurs qui la composent.

L'ensemble des caractéristiques d'élaboration, d'identification, de gestion, de diffusion du système documentaire est décrit dans la Procédure des procédures.

Le document de base est le Manuel d'Assurance Qualité et l'ensemble des procédures s'y rattachant. Le Manuel Assurance Qualité est le premier niveau du système documentaire.

L'organisation de la documentation est une organisation à double sens. Chaque enregistrement fait référence à une instruction opératoire qui elle même se réfère à des procédures, ce cheminement est valable en sens inverse.

4-3 REVUE DE CONTRAT

Ce chapitre est en corrélation avec les achats. Tout contrat donne lieu à une étude particulière.

La C.H.M.P doit assurer la qualité de ses prestations à tous ces clients et exiger la même rigueur de ses fournisseurs.

La revue de contrat doit être une action systématique, afin de s'assurer que les exigences pour la qualité sont définies de façon rigoureuse, exprimée par des documents et réalisable par le fournisseur.

Ces revues de contrats n'ont pas de durée déterminée. De façon à harmoniser le contrat, un document type doit être retourné et rempli par le demandeur, à savoir le client.

Au niveau de la C.H.M.P la sélection des fournisseurs en fonction de ces critères est détaillé au niveau du chapitre des achats.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

4-4 MAITRISE DES DOCUMENTS

La maîtrise des documents internes, à savoir la documentation et les documents de référence, est définie dans la Procédure des procédures.

Dans cette Procédure la C.H.M.P; par le Pharmacien responsable qualité, fixe les règles définissant le fond et la forme des procédures, pour les identifier, garantir un contenu adéquat et suffisant et enfin assurer l'homogénéité de leur rédaction.

Pour tout document gère le Service Qualité maîtrise :

- son identification et son état (nom et type de document, titre, référence, date d'édition, date de mise en application effective, etc.)
- les processus d'établissement, de vérification, d'approbation, de modification, de mise à jour, de retrait, de réédition des documents.
- la diffusion de ces documents est conçue pour avoir l'assurance que c'est le bon document qui se trouve sur les lieux d'utilisation et non une copie d'une ancienne édition.

4-5 ACHATS

4-5-1 Généralités

La C.H.M.P a recours à des services extérieur et de sous - traitance, notamment dans l'achat de médicaments et de matériel médical : fonction principale de la C.H.M.P.

Le choix des fournisseurs est un point crucial de la qualité des prestations de la C.H.M.P; organisme à but non lucratif. La C.H.M.P. s'efforce de fournir les produits au moindre coût, d'acquisition et d'utilisation, tout en respectant un haut niveau de qualité, de fiabilité, etc.

4-5-2 Evaluation des sous-traitants

L'évaluation des sous-traitant repose en particulier sur l'application de la procédure générale fixant les modalités d'achats dont découlent des procédures "*Procédure opératoire fixant les modalités d'agrément des fournisseurs ...*"

Ces procédures sont basées sur la capacité des fournisseurs à assurer que les mesures de maîtrise de leur système qualité sont efficaces.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

- Tout nouveau fournisseur entrant en contact avec la C.H.M.P, doit se soumettre à un questionnaire d'évaluation préalable ;
- chaque fournisseur fera l'objet d'un audit;
- Les deux parties (fournisseur-C.H.M.P) s'entendent au préalable sur un cahier des charges;
- un Contrôle Qualité est effectué sur la première livraison
- les performances des fournisseurs seront évaluées par une fiche signalétique comprenant différents niveaux d'appréciations (administratifs, service, qualité,...);

Tous les documents énoncés dans ce chapitre sont en annexes des procédures d'agrément des fournisseurs.

Quelque soit les fournisseurs, ils sont tenus de mettre à la disposition de la C.H.M.P :

- une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique
- un certificat B.P.F., valable 3 ans à la date de notification;
- l'ampliation d'A.M.M. du produit fourni ou un enregistrement des médicaments dans le pays d'origine ou à l'exportation
- tout autre information concernant l'établissement (ISO,..) ou le produit (DMF,...)

Le fournisseur ne sera agréer que pour les produits ayant fait l'objet d'un contrôle préalable. Tout nouveau produit entraînera un nouvel agrément.

4-5-3 Données d'achat

Les documents d'achats contiennent des données décrivant clairement le produit commandé et comprenant :

- le type, le groupe, le modèle, la classe ou toute autre identification précise;
- le titre ou toute autre identification formelle et l'édition applicable des spécifications, dessins, exigences en matière de procédés, instructions de contrôle et autre données techniques qui s'y rapportent, y compris les exigences pour l'approbation ou la qualification du produit, des procédures;
- le titre, le numéro et l'édition de la Norme internationale en matière de système qualité appliqué au produit.

4-5-4 Vérification du produit acheté

Le client ou son représentant a le droit de vérifier à la source ou à la réception que le produit acheté est conforme aux exigences spécifiées. La vérification par le client ne décharge pas la C.H.M.P de sa responsabilité de fournir un produit acceptable et d'évaluer son fournisseur.

La C.H.M.P. s'engage à mettre à disposition tous les moyens nécessaire à la vérification.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

4-6 PRODUITS FOURNIS PAR L'ACHETEUR

4-7 IDENTIFICATION ET TRACABILITE DES PRODUITS

La C.H.M.P. attache une très grande importance à l'identification et à la traçabilité des produits.

Tout produit réceptionné est identifié conformément aux procédures en vigueur, l'identification est toujours traitée en double : support papier et support informatique.

Des zones de quarantaines, de stockage en froid positif, de matières dangereuses sont également identifiables et correspondent à l'identification du produit à stocker dans ces zones.

Les identifications enregistrées, aussi bien en cours de process ou une fois délivré permet à tout instant de retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un lot ou produit.

L'identification du produit concerne tous les produits vrac ou finis et quelque soit leur statut (en quarantaine, libéré, refusé, retourné, ou rappelé)

Ces identifications permettent une maîtrise des produits non conformes et des actions correctives (chap. 4-12 et 4-13).

4-8 MAITRISE DES PROCEDES

4-8-1 Généralités

Cette maîtrise des procédés correspond en fait à l'auto-inspection des procédés.

La C.H.M.P identifie et prépare des procédés de stockage, d'expédition de conditionnement secondaire, etc. qui ont une incidence sur la qualité et s'assure que les procédés sont mis en oeuvre dans des conditions maîtrisées.

Ces conditions comprennent :

- le pilotage des opérations et la maîtrise des caractéristiques appropriées au produit.
- l'approbation des procédés et de l'équipement;

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

- des critères d'exécution qui doivent être définis aussi complètement que possible dans des normes écrites ou par des échantillons représentatifs.

Tout matériel nécessaire à la production fait l'objet de procédures dans le respect des normes techniques et réglementaires, chaque matériel possède une fiche de vie décrivant :

- date de mise en service;
- numéro d'identification (référence au fournisseur, n° de série,...)
- date de validation ou de revalidation;
- contrôles, résultats et interventions effectués.
- dates, noms et adresses des organismes ayant effectués les contrôles ou interventions.

4-8-2 Procédés spéciaux

Pour les procédés dont les résultats ne peuvent pas être entièrement vérifiés par un contrôle et un essai du produit effectués par la suite et où, par exemple, des déficiences ne peuvent apparaître qu'après utilisation ou réception du produit, un pilotage continu des opérations et / ou un respect permanent des procédures documentées sont exigés pour assurer la conformité aux exigences spécifiées.

Le conditionnement secondaire effectué par la C.H.M.P entre dans ces procédés spéciaux.

4-9 CONTROLES ET ESSAIS

4-9-1 Contrôles et essais à la réception et en cas de première commande

Lors de la réception et avant toute utilisation, s'effectue toujours :

- un contrôle de l'état du produit reçu;
- une vérification de la conformité de la livraison par rapport à la commande

Ceci en application des procédures de réception en vigueur à la C.H.M.P.

Les produits réceptionnés sont ensuite gérés par le service demandeur.

Ces contrôles et essais à la réception sont fait systématiquement et de façon impérative même en cas d'urgence.

Ce contrôle permet un refus en cas de non conformité.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

4-9-2 Contrôles et essais en cours de fabrication

A l'heure actuelle, la C.H.M.P ne fabrique pas à proprement parlé. Le terme de fabrication est ici utilisé pour le terme process. Le titre du chapitre à été gardé pour rester en conformité avec la norme ISO 9002.

Cependant deux types de contrôles sont effectués et sont à dissocier

4-9-2-1 Contrôles des process

Une procédure générale des "contrôles de process" décrit les différentes phases d'inspection et de contrôle lors de toute opération.

Une liste de contrôles préalables est établie par service et sous la responsabilité des chefs des services respectifs et du pharmacien responsable qualité.

Toute opération donne lieu à des études particulières dans le domaine de la sécurité et de la sûreté.

En cas de non-conformité, le responsable se reporte au chapitre du traitement des non-conformités (4-12).

4-9-2-2 Contrôle du Laboratoire d'analyse de la C.H.M.P

Toutes les opérations effectuées au sein du laboratoire respectent les consignes du chapitre précédent mais le terme de contrôle est également utilisé comme terme pour désigner les opérations :

Le Laboratoire a en charge les analyses et contrôles des matières et produits fournis à la C.H.M.P mais également de produits expédiés du terrain.

Toutes les opérations du laboratoire sont décrites dans des procédures spécifiques.

4-9-3 Contrôles et essais finals

La C.H.M.P effectue tous les contrôles et essais finals conformément aux procédures en vigueur afin de démontrer la conformité du produit aux exigences spécifiées.

Aucun produit n'est expédié avant que toutes les activités dans les procédures aient été accomplies de façon satisfaisante et que les données et la documentation qui y sont associées soient disponibles et validées.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

4-9-4 Enregistrement des contrôles et essais

La C.H.M.P établit et détient en permanence les enregistrements qui donnent la preuve que tous produits ou opérations, ont subi des contrôles et/ou des essais selon les instructions définies.

4-10 MAITRISE DES EQUIPEMENTS DE CONTROLE, DE MESURE ET D'ESSAIS

La maîtrise passe par un respect des instructions propre à chaque appareil utilisé tant dans la production que dans le contrôle. La maîtrise concerne tout les équipements ayant une action sur la qualité.

Les objectifs sont de :

- s'assurer que l'incertitude de mesure est connue et compatible avec l'aptitude requise en matière de mesurage.
- identifier et marquer les équipements qui peuvent avoir une influence sur la qualité;
- établir et tenir à jour les procédures étalonnage;
- établir pour chaque équipement une périodicité d'étalonnage;
- définir les mesures à prendre avec les équipements hors étalonnage;
- gérer les interventions et les contrôles des organismes extérieurs

Les informations concernant les contrat de maintenances et de validation sont archivés.

L'ensemble des équipements est contrôlé conformément aux procédures et aux instructions en vigueur sur chaque secteur. Il existe, en particulier, des étalonnages réguliers des appareils du laboratoire de contrôle.

4-11 ETATS DES CONTROLES ET DES ESSAIS

Un soin particulier est pris pour l'identification des produits. Différentes zones de stockages existent en fonction de l'état des contrôles du produits et/ou en fonction de la catégorie du produit (stockage en quarantaine, en froid positif, matières dangereuses)

L'identification de l'état des contrôles et des essais est conservée tout au long des opérations, afin d'assurer que seul le produit qui a subi avec succès les contrôles et les essais prévus est expédié et/ou utilisé.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

Sur chaque enregistrement, il est possible d'identifier l'opérateur. Pour chaque service le responsable de ces enregistrements est le chef de service et le pharmacien responsable qualité.

4-12 MAITRISE DES NON CONFORMITES

La C.H.M.P établit et tient à jour des procédures afin de s'assurer que le produit qui n'est pas conforme aux exigences spécifiées n'est pas utilisé.

Cette maîtrise comprend l'identification, la documentation, l'évaluation, l'isolement lorsqu'il est possible, le traitement du produit non conforme et la notification aux fonctions concernés. Cette maîtrise se fait à un niveau international en collaboration avec les clients de la C.H.M.P et en relation avec le ministère de la Santé.

Dans les procédures sont décrit de façon détaillée les responsables ainsi que le cheminement de l'information, réseau unique qui permet une grande fiabilité et une application rigoureuse de la qualité fournie par la C.H.M.P

Les responsabilités pour l'examen et l'autorité chargée du traitement du produit non conforme sont définies.

4-13 ACTIONS CORRECTIVES

La C.H.M.P établit et tient à jour des procédures pour :

- rechercher la cause du produit non-conforme et les actions correctives nécessaires pour en éviter le renouvellement;
- analyser tous les procédés, opérations, dérogations relatifs à la qualité, rapports sur l'utilisation et plaintes des clients, pour détecter et éliminer les causes potentielles à l'origine du produit non conforme;
- déclencher les actions préventives pour traiter les problèmes à un niveau correspondant au risques encourus;
- effectuer des contrôles pour assurer que les actions correctives sont prises et qu'elles sont efficaces;
- mettre en oeuvre et enregistrer les modifications des procédures qui résultent des actions correctives.

Des actions préventives peuvent être motivées par :

- un audit interne
- une non-conformité de procédures, instructions ou enregistrements
- l'exploitation statistique des résultats.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

4-14 MANUTENTION, STOCKAGE, CONDITIONNEMENT, ET LIVRAISON

4-14-1 Généralités

La C.H.M.P prévoit, documente et tient à jour des procédures de manutention, de stockage, de conditionnement et de livraison du produit.

4-14-2 Manutention

La C.H.M.P prévoit des méthodes et des moyens de manutention qui empêchent l'endommagement ou la détérioration du produit.

4-14-3 Stockage

La C.H.M.P utilise des zones de stockage appropriées pour chaque produit délimitées physiquement en utilisant des systèmes d'enregistrement et d'étiquetage en ce qui concerne les produits.

Ce sont des zones sûres et agréées si nécessaire.

Eventuellement, pour détecter toute détérioration ou évolution du produit, l'état du produit en stock est évalué à intervalles appropriés

Un descriptif des locaux, des circuits et des précautions prises à chaque niveau, pour éviter toute contamination et toute détérioration, sont décrites dans les procédures, en particulier, en ce qui concerne les moyens mis en oeuvre pour la maîtrise des différents flux (produits, personnels, documents, etc..)

4-14-4 Livraison

Toutes les dispositions sont prises pour assurer la protection du produit en zone d'expédition et au cours du transport jusqu'à livraison et décrites dans les procédures.

4-15 ENREGISTREMENT RELATIF A LA QUALITE

Toute la documentation (MAQ, procédures, instructions, enregistrements) est conservée au sein de chaque secteur concerné. La documentation originale est conservée par le pharmacien responsable qualité.

La C.H.M.P tient donc à jour des procédures d'identification, de collecte, de classement, d'archivage de mise à jour et destruction des enregistrements relatifs à la qualité. Cela permet de démontrer que la qualité requise est obtenue et que le système de qualité fonctionne bien.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

La durée de conservation et d'archivage des enregistrements relatifs à la qualité est établie et enregistrée.

4-16 AUDITS QUALITE INTERNES

4-16-1 Les auditeurs

Les auditeurs font parties de la C.H.M.P, parfois pour des conseils techniques un auditeur externe peut accompagner.

Les auditeurs font partie de la coordination générale (pharmacien responsable, pharmacien assistant, directeur du secteur MEDESS, directeur du secteur MATMED-BIO)

En général, un secteur n'est jamais audité par son directeur, mais par les autres membres de la coordination générale.

4-16-2 L'objectif

L'audit est un examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies, et si ces dispositions sont mises en oeuvre de façon efficace et aptes à atteindre les objectifs.

Les audits peuvent être conduits pour des besoins internes ou externes.

La fréquence de l'audit interne est fixée à un an (ou plus souvent en cas d'anomalie grave) et les résultats sont présentés lors de la revue de direction.

Le retour d'information lors de la revue de direction permet de :

- définir les actions correctives
- définir les plans d'actions

L'audit interne s'effectue selon la procédure d'audit interne.

4-17 FORMATION

Une procédure de formation professionnelle continue décrit la formation de base que doit recevoir l'ensemble du personnel (encadrement et exécution) avec les niveaux de spécialisation.

C.H.M.P.	MANUEL QUALITE	Révision	Page
Titre	:		

Des projets de formation sont aussi étudiés :

- Formation à l'assurance qualité par l'intermédiaire d'un consultant externe ou par le pharmacien responsable qualité.
- Une formation aux techniques d'auto-inspection.

4-18 TECHNIQUES STATISTIQUES

La mise en oeuvre de techniques statistiques doit se faire par le biais d'indicateurs. Ainsi les non-conformités obtenues sont classées par catégories :

- non-conformité physico-chimique
- non-conformité d'effet thérapeutique
- non-conformité de colisage
- non-conformité de conditionnement

...

de façon à pouvoir déterminer des actions correctives. Les indicateurs correspondent aux enregistrements.

La recherche constante d'améliorations (comme l'élimination des dysfonctionnements) fait partie intégrante de la qualité.

CONCLUSIONS

La Qualité ne s'improvise pas.

De même, la qualité ne peut se concevoir de nos jours sans formalisation, et être basée exclusivement sur la bonne volonté et le sérieux du personnel de l'entreprise.

L'implantation d'un Système d'Assurance Qualité est donc indispensable.

Cependant la mise en place d'un tel Système d'Assurance Qualité n'implique pas obligatoirement un changement de façon de travailler. Le SAQ peut, par contre, mettre en évidence la nécessité d'une réorganisation dynamique de l'entreprise, éliminer les mauvaises habitudes ou encore favoriser les remises en question.

La CHMP s'est donc dotée, d'un Système d'Assurance Qualité de même rigueur que celui de tout établissement pharmaceutique. Sa vocation humanitaire ne la soustrait pas à cette exigence, bien au contraire. De plus, les différentes législations Européennes concernant l'exportation des médicaments essentiels génériques vers les pays en développement sont trop floues et ne peuvent servir de base à la politique d'achat de la CHMP (38).

L'implantation d'un Système d'Assurance Qualité pénalise parfois l'association au niveau économique ou logistique, mais elle reste le reflet d'un professionnalisme et d'une rigueur éthique indispensable à toute action, médicale ou non, menée dans un cadre humanitaire.

Les Normes ISO, en particulier les normes ISO 9002, reflètent parfaitement la notion de qualité que la CHMP souhaite mettre en place. La CHMP a choisi la norme ISO 9002 car cette norme est d'une part très exigeante sur certains aspects de son activité que la CHMP juge très complexes (agrément des fournisseurs, traçabilité des produits) et d'autre part en adéquation avec les Bonnes Pratiques Pharmaceutiques.

Le but premier de la mise en place d'un SAQ n'est pas l'obtention de la certification en tant que telle, mais plutôt d'apporter une garantie de qualité pour les pays en voie de développement récipiendaires via les associations et pour les bailleurs de fonds des actions humanitaires menées.

A l'heure actuelle, le souci de la qualité de la CHMP s'est orienté vers :

-l'agrément des fournisseurs : Cet agrément est effectué via des audits réguliers et réfléchis donnant lieu à des rapports documentés. De même, la CHMP a jugé nécessaire d'instaurer un Contrôle Qualité physico-chimique dans sa procédure d'agrément, chose qui n'est pas obligatoirement légalement au vu des statuts de grossiste exportateur.

- les conditions de stockage- Grâce à la rénovation et l'isolation des locaux de la CHMP

la traçabilité- La traçabilité des produits transitant par la CHMP, de l'entrée en stock jusqu'à la destination finale grâce au relais des associations présentes sur le terrain

-la qualité de transport- Cela a nécessité la mise en place et la validation de procédure particulièrement pour les produits dangereux et pour assuré la continuité de la chaîne du froid

La mise en place d'un système d'Assurance Qualité est par définition dynamique et certains points sont à améliorer dans le futur, comme par exemple la maîtrise économique des non-conformité, une implication plus importante du personnel via la mise en place de formation, ou la gestion du système documentaire.

Toutefois, la CHMP étend la notion de qualité au-delà de son activité de Centrale d'Approvisionnement à but non lucratif.

En effet, la CHMP agit en amont auprès des législateurs Européens pour assurer des exportations de qualité vers les Pays en Voie de Développement et en aval en apportant de l'information sur l'utilisation de médicament ou de matériel, et en lançant depuis peu, une étude de stabilité des médicaments en temps réels afin de suivre l'évolution de la qualité des médicaments dans des conditions de stockage difficiles.

Les rôles, pharmaceutiques et humanitaires de la CHMP dans des missions tout autour de la planète (une centaine de pays en 1995) ont peu à peu forgé l'esprit qui y règne. "L'esprit qualité" est présent depuis longtemps l'application concrète en est maintenant la preuve.

Un système Qualité ne vit que s'il est souvent réactualiser. L'équipe et les bases de ce système, au sein de la CHMP sont en place pour perpétuer ce système et l'améliorer.

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Revue Pharmacie Sans Frontières :Les Structures de Pharmaciens Sans Frontières : Oct. 94 / Fev 96 : 15
- 2- VIDEAU J.Y. ANDRIOLLO O CHMP et Laboratoire de Contrôle : Revue Pharmacie Sans Frontières : Oct / Dec 1994 : 15 - 17
- 3- Statuts de la CHMP déposé à la chambre de Commerce et d'industrie.
- 4- Rapport d'Activités 1994 : Pharmaciens Sans Frontières Comité International : 16
- 5- POUPOT B. Assurance de Qualité des produits thérapeutiques industriels. Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaire : Université Pierre et Marie CURIE - Paris VI : 26-27
- 6- Les Réalités de la qualité, revue qualitique septembre 1991 : 33-36
- 7- LAINE P. Qualité et Taylorisme : Revue Française de Gestion Industrielle : N°2 : 1988 : 21-23
- 8- SALES C. Stage de formation sur les Bonnes Pratiques de Laboratoire : Les exigences des Bonnes Pratiques de Laboratoire : Hennis Consultants
- 9- PERIGORD M. Les parcours de la qualité, démarches et outils. : Qualitique : 1993 : 22- 28
- 10- LANET J. Le médicament : éthique et réalité industrielle , la qualité pharmaceutique. Ed de santé. Paris : 1991, 3 vol I
- 11- FESNEAU M. a qualité : Historique, philosophie, stratégie. : le Pharmacien et la maîtrise de la Qualité à l'hôpital. Compte rendu 8 ème journée APHM, Sénat oct.1991, 5-9
- 12- PRUGNEAUD J.L. Maîtrise de la qualité : le Pharmacien et la maîtrise de la Qualité à l'hôpital. Compte rendu 8 ème journée APHM, Sénat oct.1991, 42-46
- 13- LANET J. Système d'assurance de qualité dans l'industrie du médicament : contribution à leur conception, leur organisation, leur vérification : Thèse D : Pharm : 1985
- 14- BOUSSAC R. L'assurance de la qualité - cours formation du personnel : Conseil Qualité Formation Diagnostic (CQFD)

- 15- TRUCHAUD A. CAZAUBIEL M. DIK M. LE NEEL T. et LUSTENBERGER P. L'assurance qualité : un enjeu pour le laboratoire : Revue française des Laboratoires : Février 1994 : 29-35
- 16- BOUSSAC R. L'Audit Qualité- cours formation du personnel : Conseil Qualité Formation Diagnostic (CQFD)
- 17- BIRON B. L'Assurance de Qualité dans l'industrie Pharmaceutique, conception, attributions : Thèse D: Pharm : 1987 : 15-16
- 18- CHOVE J. Concept généraux de la qualité et normes internationales ISO 9000 : Enjeux : 1993 : 57-64
- 19- CARCY V. La norme ISO 9001 et les bonnes pratiques de fabrication : Thèse D : Pharm : Toulouse : 1993 : 20-25
- 20- Bonnes Pratiques de Fabrication : Ministère de la Santé et de l'Action Humanitaire, édition 1993
- 21- MARMOL D. Développement de l'Assurance Qualité dans un atelier de fabrication et de conditionnement d'une petite entreprise pharmaceutique : Thèse D : Pharm : 1987 : Tours : 25-30
- 22- Pratique de formation interne appliquée à la gestion de la qualité : janvier 1986 : Institut de formation de l'Industrie Pharmaceutique.
- 23- CHIRENT C. Réception et échantillonnage des matières et articles de conditionnement. Thèse D : Pharm : Clermont-ferrand 1 : 1994 : 13-65
- 24- APPERT L. Validation de procédés dans l'industrie pharmaceutique. Thèse D : Pharm : Clermont-Ferrand 1 : 1988 : 10 - 11
- 25- Bonnes Pratiques de Laboratoire : Ministère de la Santé et de l'Action Humanitaire, édition 1993
- 26- LASNIER J.M. et commission SFSTP Guide des bonnes pratiques d'achat de l'industrie pharmaceutique et parapharmaceutique : S.T.P Pharma Pratiques : 1993 : 167-176
- 27- Lignes Directrices concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain : Journal Officiel des Communautés européennes : premier Mars 1994 : N°C 63/4 - N° C 63/7

- 28- Ministère de l'Agriculture et de la Forêt - Direction Générale de l'Alimentation : Programme Assurance Qualité 2000 Tome 2 : Commentaire relatifs à la norme NF EN 29004 pour l'utilisation dans l'agro-alimentaire
- 29- Norme internationale ISO 8402 : Qualité - Vocabulaire 1987
- 30- Norme Internationale ISO 9001 : Système qualité - Modèle pour l'assurance de la qualité en conception/ développement, production, installation et soutien après la vente : 1987
- 31- Norme Internationale ISO 9003 : Système qualité - Modèle pour l'assurance de la qualité en contrôle et essais finals.
- 32- Norme Internationale ISO 9002 : Système qualité - Modèle pour l'assurance de la qualité en production et installation : 1987
- 33- IROULART C. Objectif Certification : Qualitique juin 1989 : 35 - 39
- 34- LAVILLE J. Séminaire Qualité: Enjeux et certification, Agence Régionale Auvergne : Novembre 1991
- 35- PEYRAT O. Qualité et Certification : Revue Internationale de l'Achat : N° hors série : 31-37
- 36- LAURENT I. Exemple de réorganisation d'un système d'assurance-qualité dans une entreprise pharmaceutique a partir de la redaction et de la gestion des procedures : Thèse D : Pharm : 1992 : 45-46
- 37- VIAL R. Le manuel d'assurance qualite fondement du système d'assurance qualité. Rédaction d'un MAQ au sein de l'unité fonctionnelle "préparation et contrôle de médicaments" : Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Industrielle et Biomédicale : Lyon : 1995 : 13-15
- 38- Le HIR A. et commission SFSTP Guide pour l'élaboration du manuel qualité d'une entreprise de fabrication de médicaments STP Pharma Pratiques : 1995 : 260-279
- 39- NABOULET J.P. Exportation des médicaments vers les pays en développement : Pratiques et Législations : Thèse D : Pharm : Limoges :1994 : 17-19