

La maîtrise de l'ensemble des fournisseurs d'un site de production pharmaceutique : application chez un sous-traitant pharmaceutique

Marie Yriarte

▶ **To cite this version:**

Marie Yriarte. La maîtrise de l'ensemble des fournisseurs d'un site de production pharmaceutique : application chez un sous-traitant pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01770761

HAL Id: hal-01770761

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770761

Submitted on 29 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 14 Mars 2014, sur un sujet dédié à :

La maîtrise de l'ensemble des fournisseurs d'un site de production pharmaceutique :
Application chez un sous-traitant pharmaceutique

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Marie YRIARTE

née le 02 Juillet 1988

Membres du Jury

Président : Mr Philippe MAINCENT, Professeur des Universités

Juges : Mme Fabienne ROBIN, Docteur en Pharmacie, Directrice Qualité
Mme Colette ZINUTTI, Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy
Mme Ariane BOUDIER, Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie **Présentation**

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI ¤	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND ¤	*87*	*Environnement et Santé*
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD *11* *Anglais*

¤ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités* :*
80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes remerciements :

Aux quatre membres du jury de cette thèse :

Monsieur le Professeur **Philippe MAINCENT**,

Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour l'honneur que vous me faîtes en co-dirigeant et présidant cette thèse,

Soyez assuré de ma respectueuse considération.

Madame **Fabienne ROBIN**,

Directrice Qualité,

Pour avoir accepté d'encadrer cette thèse,

Pour votre regard d'experte, vos compétences et vos qualités humaines,

Laissez-moi-vous exprimer mes plus sincères remerciements.

Madame **Colette ZINUTTI**,

Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy enseignant la Pharmacie Galénique,

Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse,

Laissez-moi-vous exprimer ma gratitude pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

Madame **Ariane BOUDIER**,

Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy enseignant la Chimie Physique,

Pour avoir examiné mon travail,

Laissez-moi-vous exprimer ma reconnaissance.

Je tiens également à remercier :

L'équipe qualité de Patheon : Violaine, Astrid, Sabine, Edith

Pour vos conseils et votre accueil durant ces 6 mois de stage

Sophie LAURENT, qui m'a initié à la qualité lors de mon stage hospitalier de 5ème année de Pharmacie réalisé au Centre d'Investigation Clinique de Nancy.

Mes amis de Pharma de Paris : Anne-So, Orny, Agnès, Guillaume et Johann

Pour tous ces bons moments que nous avons partagés durant ces 5 ans. Ils nous ont aidé à nous évader et à affronter ces années.

Mon amie de Pharma de Nancy : Laure

Pour cette belle rencontre à la fac de Nancy et tous nos moments passés à la fac puis en Alsace. Je me souviendrai longtemps de ces 4 mois et des péripéties qui les ont accompagnées.

Mon amie du Master à Lyon : Alicia

Pour sa présence durant ces 6 mois de cours et 6 mois de stage, pour la similitude de nos parcours, pour notre goût partagé pour le milka au daim, pour nos virées chez Ikea (et sa célèbre musique…), pour notre séjour au château de Pizay et notre future soirée… Merci mon petit !

Mes amies de Paris : Laetitia, Sophie et Mélanie

Pour nos moments passés ensemble au lycée, collège et primaire, pour nos vacances à Marennes puis à Barcares, pour nos retrouvailles à Paris à chaque fois que nous le pouvons, pour notre belle amitié tout simplement…

Ma famille :

Mes grands parents, pour leur soutien inconditionnel

Mes oncles et tantes, pour avoir suivi mon parcours et encouragé tout au long de ces années

Ma cousine, qui un jour sera elle aussi docteur

Ma belle famille, Isabelle, Gilles, Papé, Mamée, Marie, Sylvain et maintenant Emma, pour leurs petites attentions et leur intérêt pour mes études

Ma sœur, ma popo d'amour, mon clovis, mi hermana, sans qui je ne serai pas là non plus et qui m'a aidé à valider toutes mes années grâce au fameux « Lucky bamboo »

Mes parents,

Pour leur soutien durant toutes ces années d'études, leurs encouragements dans les moments difficiles, leur patience, leurs petites attentions qui ont facilitées mon quotidien.

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi et si j'en suis là aujourd'hui c'est en parti grâce à vous

Mon chouchou,

Pour sa patience tout au long de mes études mais aussi au quotidien, pour m'avoir suivi à Lyon, pour notre langage codé, pour notre complicité, pour ta bonne humeur, pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour…

Table des matières

Table des matières 1

Liste des figures 7

Liste des tableaux 7

Liste des abréviations 8

INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE : MAITRISE DES FOURNISSEURS A TRAVERS DIFFERENTS REFERENTIELS 11

1. La maitrise des fournisseurs à travers les référentiels pharmaceutiques 11

1.1. L'Organisation Mondiale de la Santé 11

1.2. International Conference on Harmonisation 13

1.2.1. ICH Q10 13

1.2.2. ICH Q7 14

1.3. Food and Drug Administration 15

1.4. International Pharmaceutical Excipients Council 16

1.5. Les Bonnes Pratiques de Fabrication 17

1.5.1. Définition 17

1.5.2. Contenu et maîtrise des fournisseurs 18

1.6. Textes français 19

1.7. Pharmacopée – spécifications 21

1.8. Discussion 22

2. La maitrise des fournisseurs à travers les référentiels internationaux 23

2.1. ISO 9001 23
2.1.1. Processus d'achat (§ 7.4.1) 24
2.1.2. Informations relatives aux achats (§ 7.4.2) 25
2.1.3. Vérification du produit acheté (§ 7.4. 3) 26
2.1.4. Principes du Management de la Qualité 26
2.1.4.1. Orientation client 27
2.1.4.2. Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs 27
2.2. ISO techniques 28
2.2.1. ISO 2859 28
2.2.2. Les normes ISO 26000 et NF X50-135 29
2.2.3. Les normes ISO 26000 et NF X50-135 29
DEUXIEME PARTIE : LE PROCESSUS DE MAITRISE DES FOURNISSEURS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 32
1. Définitions et concept 32
2. Sélectionner les fournisseurs 33
2.1. L'identification des besoins / spécifications 34
2.2. Critères de sélection 35
2.2.1. Critères qualité 35
2.2.2. Critères économiques 36
2.2.3. Critères généraux 36
2.3. Appel d'offre 37
2.4. Evaluation des fournisseurs potentiels 38
2.4.1. Questionnaire de sélection 38
2.4.2. Audit de sélection 40
3. L'approbation des fournisseurs 41

4. Le suivi des fournisseurs 42
4.1. Suivi business/financier/logistique (risque qualité/indicateur de performance) ...42
4.2. Suivi Qualité 43
4.2.1. Risque Qualité (évaluation)....43
4.2.2. Outils de suivi d'un fournisseur 44
4.2.2.1. Audit 44
4.2.2.2. Questionnaire qualité 44
4.2.2.3. Indicateurs de performance....45
4.2.2.4. Revue périodique....45
4.2.3. Remise en cause du statut approuvé des fournisseurs....46
5. Le partenariat avec les fournisseurs 47
5.1. La qualification des fournisseurs....47
5.2. Contrôle réduit ou contrôle à 100%....48
5.3. Délégation de prélèvement 49
5.4. Délégation de contrôle....50
6. La documentation 53
6.1. La documentation fournisseur....53
6.1.1. Contrat commercial....53
6.1.1.1. Négociations préalables....53
6.1.1.2. Contrat commercial....53
6.1.2. Certificat ISO 55
6.2. La documentation produit service 56
6.2.1. Les spécifications 56
6.2.1.1. Monographies 56

6.2.1.2. Fiche de spécification....57
6.2.2. Certificat (alimentaire, BSE…) 58
6.2.2.1. Certificat BPF / GMP....58
6.2.2.2. Certificat d'alimentarité....59
6.2.2.3. Certificat TSE /BSE....59
6.3. Le cahier des charges....59
6.3.1. Cahier des charges techniques....60
6.3.2. Cahier des charges fonctionnels....61
6.3.3. Contrat qualité 61
6.4. Maîtrise....62
6.4.1. Procédure....62
6.4.2. Liste des fournisseurs....63
6.4.3. Base de données....63
6.4.4. Veille réglementaire et référentiel 64
TROISIEME PARTIE : APPLICATION CHEZ UN SOUS TRAITANT PHARMACEUTIQUE .65
1. Contexte 65
1.1. Présentation de l'entreprise 65
1.2. L'organisation du service Assurance Qualité du site 65
1.3. Le système Qualité du site....66
2. Le cycle de vie dans la gestion des fournisseurs : cas des fournisseurs de production 67
2.1. Définition des fournisseurs de production 67
2.2. Sélection d'un fournisseur....68
2.3. Approbation d'un fournisseur 68
2.4. Requalification des fournisseurs 70

2.4.1. Evaluation annuelle 70
2.4.2. Questionnaire 71
2.4.3. Audit 71
2.4.3.1. Audit de suivi 71
2.4.3.2. Audit de sujet spécifique / pour cause 71
2.5. Le processus de certification 72
2.5.1. Sélection des candidats à la certification 73
2.5.2. Evaluation qualité 73
2.5.3. Déroulement du projet 74
2.5.3.1. Création des définitions de la procédure 74
2.5.3.2. Révision du logigramme de la procédure 75
2.5.3.3. Création de listes gérées 75
2.5.3.4. Création de formulaires 75
2.5.3.5. Cas particulier pour les principes actifs 76
2.6. Optimisation du suivi des fournisseurs de production 76
2.6.1. Contexte et objectifs du projet 76
2.6.2. Déroulement du projet 76
2.6.2.1. Amélioration de la connaissance des projets 76
2.6.2.2. Amélioration de l'engagement des fournisseurs d'articles de conditionnement primaire 79
2.6.2.3. Amélioration de la communication avec les fournisseurs 82
3. Le cycle de vie dans la gestion des fournisseurs : cas des fournisseurs hors production 90
3.1. Définition 90
3.2. Sélection 90

3.3. Approbation 91
3.4. Evaluation périodique 92
3.5. Optimisation du suivi des fournisseurs hors production....92
3.5.1. Fournisseurs de consommables 92
3.5.1.1. Listes gérées des consommables et des fournisseurs associés....92
3.5.1.2. Procédure Maîtrise des fournisseurs de consommables 92
3.5.1.3. Questionnaire qualité 93
3.5.2. Sous-traitants et prestataires de service 94
3.5.2.1. Procédure Maitrise des sous-traitants et prestataires de service....94
CONCLUSION 96
ANNEXES 97
Annexe 1 : Exemple de questionnaire d'évaluation des fournisseurs....98
Annexe 2 : Logigramme pour la certification des fournisseurs 107
Annexe 3 : Base de données pour l'envoi des documents aux fournisseurs....108
BIBLIOGRAPHIE....109

Liste des figures

Figure 1 : Relation client - fournisseur 23

Figure 2 : Les trois approches des achats responsables 30

Figure 3 : Processus de maîtrise des fournisseurs 32

Figure 4 : Programme d'échantillonnage de la norme NF X 06-022.....49

Figure 5 : Organigramme de décision.....52

Figure 6 : Diagramme initial pour l'envoi des documents aux fournisseurs 84

Figure 7 : Diagramme final pour l'envoi des documents aux fournisseurs.....88

Liste des tableaux

Tableau I : Fournisseurs d'articles de conditionnement primaire.....80

Tableau II : Documents nécessaires par service 85

Tableau III : Documents à envoyer aux fournisseurs en fonction de la matière première.....86

Tableau IV : Documents nécessaires en fonction du type de consommable.....93

Liste des abréviations

AC: Article de Conditionnement

AFNOR: Association Française de NORmalisation

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BFP: Bonnes Pratiques de Fabrication

CTD: *Common Technical Document*

DEQM: Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé

FDA: *Food and Drug Administration*

GMP: *Good Manufacturing Practice*

ICH: *International Conference on Harmonisation*

IPEC: *International Pharmaceutical Excipients Council*

ISO: *International Organization for Standardization* (Organisation internationale de normalisation)

MP: Matière Première

NQA: Niveau de Qualité Acceptable

PDS: *Pharmaceutical Development Service*

TSE/BSE: *Transmissible Spongiform Encephalopathies / Bovine Spongiform Encephalopathies*

***VQA**: Vendor Quality Agreement*

WHO: *World Health Organization* (Organisation Mondiale de la Santé)

INTRODUCTION

Pour pouvoir assurer la production d'un médicament, l'industrie pharmaceutique doit faire appel à des fournisseurs. Ces fournisseurs peuvent être des fournisseurs directement impliqués dans la fabrication du médicament, les fournisseurs production. Ils regroupent les fournisseurs de matières premières (principes actifs et excipients) et articles de conditionnement. Il existe également des fournisseurs qui ne sont pas impliqués directement dans la fabrication du médicament, les fournisseurs hors production. Ces fournisseurs regroupent les sous-traitants et les prestataires de service.

La maîtrise des fournisseurs joue aujourd'hui un rôle essentiel pour assurer la qualité du produit pharmaceutique. Cela contribue à la satisfaction des exigences des clients ainsi que des autres parties intéressées. La fonction du service Achats prend tout son sens dans le processus de maîtrise des fournisseurs et a une importance capitale pour le service Qualité. En effet, la qualité livrée dépend de la qualité achetée et de la qualité fabriquée.

Cette maîtrise des fournisseurs en assurant la qualité du produit pharmaceutique contribue à diminuer le risque patient et participe à la santé publique.

La maîtrise des fournisseurs et des composants approvisionnés est ainsi un nouvel axe d'amélioration de la qualité. Une problématique peut apparaître, à savoir « comment puis je maitriser un processus qui n'est pas sous mon contrôle ? ». Autrement dit, comment maîtriser ses fournisseurs qui par définition ne sont pas dans notre entreprise. Pour répondre à cette problématique, nous verrons que l'entreprise doit :

- Connaître et identifier ses besoins
- Sélectionner ses fournisseurs en se basant sur différents critères
- Contrôler les produits livrés pour vérifier qu'ils correspondent aux critères établis avec le fournisseur

La maîtrise des fournisseurs nécessite une relation clients – fournisseurs constructive et non pas basée sur un rapport de force. Ce rapport de force se retrouve depuis plus de trois cents ans comme l'écrit Vauban en 1685, dans son œuvre de construction de fortifications pour le roi Louis XIV, « Au nom de Dieu, rétablissez la bonne foi, donnez le prix des ouvrages et ne refusez pas un honnête salaire à un entrepreneur qui s'acquittera de son devoir, ce sera toujours le meilleur marché que vous puissiez trouver. » (1) La norme ISO 9001 et son

principe de management de la qualité « relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs » mettent également l'accent sur l'importance de la relation clients – fournisseurs. Une bonne relation clients – fournisseurs est préférable pour créer de la valeur ajoutée pour les deux parties.

Pour débuter cet ouvrage, nous verrons dans une première partie la maîtrise des fournisseurs à travers différents référentiels. Des référentiels pharmaceutiques internationaux, européens et nationaux seront étudiés dans cette partie mais aussi des référentiels non pharmaceutiques. Ces derniers regroupent notamment la norme ISO 9001 et d'autres normes ISO plus spécifiques.

Puis la seconde partie sera consacrée au processus de maîtrise des fournisseurs. Ce processus se décompose en plusieurs étapes qui seront détaillées successivement. La documentation relative à la maîtrise des fournisseurs sera également étudiée.

Enfin la troisième et dernière partie, nous verrons la maîtrise des fournisseurs appliquée chez un sous-traitant de l'industrie pharmaceutique. Cette application décrira l'optimisation du processus de maîtrise des fournisseurs afin d'accroitre la performance du système qualité.

PREMIERE PARTIE : MAITRISE DES FOURNISSEURS A TRAVERS DIFFERENTS REFERENTIELS

La maîtrise des fournisseurs constitue un élément majeur d'un système qualité dans une industrie pharmaceutique. Dans cette partie, nous verrons cette maîtrise des fournisseurs à travers les référentiels pharmaceutiques et les référentiels internationaux.

1. La maitrise des fournisseurs à travers les référentiels pharmaceutiques

L'industrie pharmaceutique est soumise à différents types de référentiels. Ces derniers ont tous le même objectif à savoir définir des règles permettant d'assurer la sécurité et la qualité des médicaments fabriqués.

Nous verrons successivement les référentiels pharmaceutiques internationaux puis européens et nationaux.

1.1. L'Organisation Mondiale de la Santé

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, *World Health Organization* WHO) est l'institution internationale du système des Nations Unies spécialisée dans la santé. L'OMS a été créée en 1948 et compte 192 Etats Membres. Ils se réunissent chaque année à l'assemblée mondiale de la Santé au siege de l'OMS à Genève pour décider de la politique de l'Organisation et approuver son budget. Son objectif est d'améliorer la santé de tous en dirigeant l'action sanitaire mondiale. Elle définit les programmes de recherche en santé et fixe des normes et des critères.

Afin de maîtriser les fournisseurs de l'industrie pharmaceutique, l'OMS a élaboré en collaboration avec l'UNICEF et le Fonds des Nations unies pour la population (FNUAP) des principes opérationnels de bonnes pratiques pour les achats de produits pharmaceutiques. Ces principes sont au nombre de douze répartis en quatre parties (2):

« **Gestion efficace et transparente**

1. Les différentes fonctions concernant les achats doivent être dissociées et remplies par différents bureaux ou commissions.

2. Les méthodes d'achats doivent être transparentes et suivre des procédures écrites précises.

3. Les achats doivent être planifiés et le processus surveillé ; des audits externes doivent avoir lieu régulièrement.

Choix des produits et détermination des quantités à acheter

4. Les achats du secteur public doivent se limiter aux produits figurant sur la liste des médicaments essentiels.
5. Les documents relatifs aux achats doivent utiliser le nom générique des produits.
6. Les quantités commandées doivent être fondées sur une estimation fiable des besoins.

Financement et concurrence

7. Des dispositifs assurant un financement fiable des achats doivent être mis en place.
8. Les achats doivent porter sur les plus grandes quantités possibles.
9. Les achats du secteur public doivent être fondés sur la concurrence.
10. Les membres des groupes d'achat doivent respecter les contrats passés avec les fournisseurs.

Choix du fournisseur et assurance qualité

11. Un système de sélection préalable et de surveillance des fournisseurs doit être mis en place.
12. Les achats doivent assurer une qualité conforme aux normes internationales. »

Les douze principes opérationnels de bonne pratique en matière d'achats de produits pharmaceutiques visent à améliorer les achats de produits pharmaceutiques par les ministères de la santé, les organismes d'approvisionnement, les organisations non gouvernementales et les autres organisations concernées par l'approvisionnement. Ces principes opérationnels servent à l'élaboration de procédures opérationnelles. Ces procédures et ces principes s'appuient sur la réglementation et la législation pharmaceutiques nationales.

Ces principes reposent sur quatre objectifs stratégiques :

- « Acquérir les médicaments présentant le meilleur rapport de coût/efficacité en quantités voulues.
- Faire une sélection préalable des fournisseurs fiables de produits de haute qualité.
- Veiller à ce que les livraisons soient effectuées en temps voulu.
- Assurer le coût total le plus faible possible. »

Le deuxième et le troisième objectif sont directement en lien avec la maîtrise des fournisseurs. L'OMS préconise de sélectionner des fournisseurs fiables et de mettre en place

un système d'assurance qualité afin d'effectuer un suivi et l'évaluation des fournisseurs. Les responsables des achats pharmaceutiques doivent veiller à ce que les fournisseurs soient soigneusement sélectionnés, à ce qu'ils soient fiables, et que leurs produits soient inspectés à la réception et convenablement stockés et transportés.

1.2. International Conference on Harmonisation

La Conférence Internationale sur l'Harmonisation ICH (*International Conference on Harmonisation*) est un projet regroupant les autorités réglementaires et les experts de l'industrie pharmaceutique de l'Europe, des Etats Unis et du Japon. Cette conférence a été fondée en 1990 et a pour objectif d'harmoniser les pratiques de ces trois régions et d'établir des consensus sur les protocoles d'étude. Cette harmonisation conduit à des recommandations pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain. L'ICH s'occupe également du format CTD (Common Technical Document) relatif à la constitution du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament.

1.2.1. ICH Q10

Concernant le domaine de la Qualité, l'ICH a aboutit à l'élaboration de onze recommandations. L'ICH Q10 est la recommandation relative au système qualité pharmaceutique contribuant à la maîtrise des fournisseurs.

L'ICH Q10 définit un système qualité général applicable à l'ensemble du cycle de vie du médicament. Ce système qualité est fondé sur les concepts ISO (*International Organization for Standardization*) et inclut les GMP (*Good Manufacturing Practice*) applicables Elle a pour objectif d'assurer la réalisation du produit, d'établir et de maintenir un état de contrôle et de faciliter l'amélioration continue. Néanmoins son application reste facultative.

Comme la norme ISO 9001, l'ICH Q10 a pour principe le leadership et la responsabilité de la direction. En effet, Le leadership est essentiel pour établir et maintenir l'engagement qualité et pour la performance du Système Qualité Pharmaceutique. Elle établit, met en œuvre et maintient un système qui permet la fourniture de produits ayant la qualité appropriée pour satisfaire les besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires et des autres clients internes ou externes. La direction a la responsabilité de gérer les activités sous-traitées et les matières achetées. Cela sous-entend de maîtriser les fournisseurs associés. Cette maîtrise s'applique à la qualité des matériaux achetés et intègre un processus regroupant la qualité et la gestion des risques.

Cette gestion des risques inclut (3) :

- « Évaluation, préalable à l'externalisation ou sélection des fournisseurs de matériaux, de l'aptitude et la compétence de l'autre partie à procéder à l'activité ou de fournir le matériel en utilisant une chaîne d'approvisionnement définie (par exemple les audits, évaluation matière, qualification)
- Définition des responsabilités et des processus de communication pour les activités liées à la qualité entre les parties. Pour les activités sous-traitées, ce qui devrait être inclus dans un accord écrit entre le donneur de contrat et contrat accepteur
- Le suivi et la revue des performances de l'accepteur et de la qualité des matières du fournisseur, ainsi que l'identification et la mise en œuvre de toutes les améliorations nécessaires;
- Surveillance des ingrédients et des matériaux reçus afin de s'assurer qu'ils proviennent de sources approuvées et utilisant une chaîne d'approvisionnement agréée. »

L'CH Q10 prévoit donc un système d'évaluation des fournisseurs pour garantir un produit de qualité. Cette évaluation prend la forme d'un audit ou d'une évaluation de la matière par exemple. On retrouve comme dans les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) la notion d'agrément et d'achats auprès de fournisseurs agréés.

L'ICH Q10 préconise pour assurer une amélioration continue d'utiliser la maîtrise des fournisseurs comme axe dans la politique qualité établie par la direction.

1.2.2. ICH Q7

Parmi les onze recommandations de l'ICH en Qualité, on retrouve l'ICH Q7 qui correspond aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour les principes actifs pharmaceutiques. L'ICH Q7 et les standards ISO relatifs au système de management de la qualité ont servi de base pour l'élaboration de l'ICH Q10.

L'ICH Q7 est donc relative aux exigences fondamentales pour les principes actifs utilisés comme matières premières dans les médicaments.

Le chapitre 7 de l'ICH Q7 énonce que les fabricants principes actifs doivent disposer d'un système d'évaluation des fournisseurs. Les matières premières doivent être achetées selon des spécifications approuvées, chez un fournisseur approuvé par le service qualité. La notion d'approbation des fournisseurs est également présente dans l'ICH Q7. L'approbation d'un fournisseur doit inclure une évaluation qui apporte la preuve que le fabricant peut fournir régulièrement des matières conformes aux spécifications. Cette évaluation peut se baser sur l'historique qualité du fournisseur ou un audit du fournisseur.

En cas d'échantillonnage, au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matière. Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer. Des analyses complètes doivent être réalisées sur au moins trois lots avant de réduire les contrôles internes. Une analyse complète doit être réalisée à intervalles réguliers et comparée aux certificats d'analyse du fournisseur.

1.3. Food and Drug Administration

La *Food and Drug Administration* (FDA, agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) est une agence du ministère américain de la Santé et des services sociaux. La FDA correspond à l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Cet organisme est en charge de délivrer les autorisations de mise sur le marché des médicaments aux Etats Unis.

La FDA édicte des codes des règlements fédéraux (CFR *Code of Federal Regulations* en anglais) relatifs aux médicaments. Le CFR est organisé en titres, qui sont eux-mêmes découpés en parties. Le titre 21 correspond aux règlements sur la nourriture et les médicaments. Plusieurs parties composent le 21CFR parmi lesquelles on retrouve la plus connue, le 21 CFR part 11 relatif aux règlements pour les documents électroniques et les signatures électroniques dans l'industrie pharmaceutique.

Le 21 CFR part 210 et 211 correspond aux « current good manufacturing practices » (cGMP). Ces lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication sont applicables aux industries pharmaceutiques pour pouvoir commercialiser des médicaments aux Etats Unis. Le respect des exigences de ces lignes directrices garantit la fabrication d'un médicament sans danger pour l'Homme, efficace et de qualité. Pour cela, les industries pharmaceutiques utilisent des produits conformes aux spécifications et aux exigences qualité. Le 21 CFR part 211.84 paragraphes a et d (4) préconise de tester tous les composants d'un produit afin de vérifier la conformité aux spécifications et l'identité des produits. Ces tests sont obligatoires avant la libération des produits et leur utilisation.

L'industrie pharmaceutique doit mettre en place un système d'évaluation pour ses fournisseurs et établir des critères de sélection. Ces étapes sont réalisées par plusieurs services d'une industrie pharmaceutique comme le service des achats, le service assurance qualité et le service du contrôle qualité.

Lorsqu'un fournisseur est sélectionné, un contrat est établi avec l'industrie pharmaceutique. Ce contrat fixe l'accord trouvé entre les deux parties. Il existe également un contrat plus spécifique à la qualité qui définit les responsabilités notamment au niveau de la qualité. Ce

contrat qualité peut servir de support en cas d'audit du fournisseur pour vérifier qu'il respecte bien toutes les parties de ce contrat.

Ce contrat oblige également le fournisseur à prévenir l'industrie pharmaceutique en cas de changement pouvant impacter son produit. L'impact de ce changement est évalué par le service assurance qualité de l'industrie pharmaceutique et des mesures sont mises en place si nécessaire. La maitrise du changement est un point clé du contrat qualité entre le fournisseur et l'industrie pharmaceutique.

Par ailleurs, l'industrie pharmaceutique peut utiliser directement les certificats d'analyse du fournisseur. Elle doit néanmoins réaliser les tests d'identification. L'utilisation directe des certificats d'analyse du fournisseur n'est possible que si l'industrie pharmaceutique a une connaissance approfondie du fournisseur et que l'historique du fournisseur n'indique pas de non-conformité majeure. Avant la mise en place de cette délégation de tests au fournisseur, l'industrie pharmaceutique a au préalable comparé sur plusieurs lots les résultats qu'elle obtient en faisant les tests et ceux obtenus par le fournisseur. Si les résultats sont identiques une délégation peut être envisagée. Cependant, en cas de délégation de contrôles une analyse complète d'un lot est prévue périodiquement.

1.4. International Pharmaceutical Excipients Council

L'IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council) est une fédération créée en 1991 spécialisée dans les excipients pharmaceutiques. L'IPEC a été créée en réponse et à la demande du groupe de discussion des Pharmacopées européenne, japonaise et américaine pour harmoniser les normes de ces Pharmacopées. L'IPEC est aujourd'hui composé de quatre fédérations: IPEC Americas, IPEC Europe, IPEC Japon et IPEC Chine. Cette organisation a pour vocation de faciliter et développer le dialogue entre les fournisseurs et les clients et notamment de lever les incompréhensions existantes entre eux. Elle a aussi pour but d'harmoniser les standards qualité relatifs aux excipients.

Les excipients à usage pharmaceutique sont aujourd'hui produits et utilisés à l'échelle mondiale. Ils contribuent également à la qualité et la sécurité des patients, et leurs fonctions multiples sont essentielles à l'efficacité des traitements. La maîtrise des fournisseurs d'excipients a donc un rôle primordial pour assurer la qualité du produit pharmaceutique. (5)

1.5. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

1.5.1. Définition

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) a été établit pour uniformiser les pratiques de l'Union Européenne. Ce guide fait parti du volume 4 de l'EudraLex qui se compose lui-même de 10 volumes. L'EudraLex est un ensemble de règles et règlements régissant les médicaments dans l'Union Européenne.

En France, l'application de ce texte européen est rendue officielle en 1992 et devient obligatoire pour les établissements pharmaceutiques. Plusieurs versions se sont succédées suite aux évolutions du texte européen. La version en vigueur est l'édition parue au Bulletin officiel N°2011/8bis.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain se composent de neuf chapitres généraux :

- Chapitre 1 : Gestion de la Qualité
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et Matériel
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la Qualité
- Chapitre 7 : Fabrication et Analyse en sous-traitance
- Chapitre 8 : Réclamation et Rappels de médicaments
- Chapitre 9 : Auto-inspections

Vingt lignes directrices composent également les BPF et sont relatives à des formes pharmaceutiques spécifiques telles que les médicaments à base de plantes ou les médicaments expérimentaux.

Les BPF sont un ensemble de règles obligatoires qui doivent être appliquées au sein des industries pharmaceutiques afin d'assurer la qualité des produits fabriqués. Ces règles sont obligatoires pour tous les établissements qui produisent des médicaments à usage humain ou vétérinaire soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). En France, L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) délivre ces AMM et a pour rôle de garantir le respect des BPF par les industries pharmaceutiques. Pour vérifier la

bonne application des BPF, elle inspecte les sites de production, de contrôle et de distribution des médicaments.

1.5.2. Contenu et maîtrise des fournisseurs

Comme la plupart des référentiels, les BPF énoncent des exigences relatives à la maîtrise des fournisseurs mais ne donnent pas de solutions à mettre en place.

Dès le chapitre 1 des BPF, la maîtrise des fournisseurs est évoquée car elle intervient dans la réalisation d'un produit répondant aux critères de sécurité, de qualité et d'efficacité.

BPF, chapitre 1 : gestion de la qualité, Principe :

« Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et du pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs. » (6).

Le chapitre 1 mentionne également l'importance d'effectuer une revue qualité périodique des matières premières et articles de conditionnement notamment en cas de changement de fournisseur. Ces revues permettent de vérifier la répétabilité d'un procédé qui doit être maintenue même en cas de changement de fournisseur.

Le chapitre 2 relatif au personnel attribue la responsabilité de l'agrément et du contrôle des fournisseurs aux responsables des départements de production et du contrôle qualité. Cette responsabilité est soit partagée ou exercée conjointement entre les deux responsables.

Comme il est défini dans le chapitre 5 des Bonnes Pratiques de Fabrication « l'achat de matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs. » Cette notion sous entend l'importance pour l'industrie pharmaceutique de posséder des informations relatives à ses fournisseurs. Ces informations concernent principalement la qualité et le système qualité mis en place chez le fournisseur afin de garantir un produit conforme aux spécifications. Des

informations sur la situation économique du fournisseur et le type d'industrie de ses clients complètent les informations sur le fournisseur.

Les BPF imposent également que les matières premières soient achetées qu'auprès de certains fournisseurs qui ont reçu un agrément. La notion d'agrément désigne un certain niveau de connaissances sur le fournisseur donnant confiance à l'industrie pharmaceutique. L'agrément comprend également une évaluation des matières premières pour vérifier ses spécifications qualité.

Selon les BPF, la communication avec le fournisseur est un point à ne pas négliger pour que les deux parties se mettent d'accord. Plusieurs sujets doivent être discutés avec le fournisseur :

« Il est souhaitable que le fabricant du médicament discute avec les fournisseurs les spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières en question, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus soient discutés avec le producteur ou le fournisseur. » (6).

Les exigences des BPF concernant l'achat des articles de conditionnement sont équivalentes à celles relatives aux matières premières. En effet, les BPF exigent que l'achat des articles de conditionnement se fasse auprès de fournisseurs agréés.

L'annexe I des BPF « Méthodes et outils de gestion du risque » présente des outils pour gérer le risque qualité notamment celui relatif aux fournisseurs. Les BPF préconisent l'utilisation d'une analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP) appliquée aux fournisseurs. Cette analyse met en avant les points critiques dans la maîtrise des fournisseurs et permet une meilleure surveillance de ces points critiques. Elle s'inscrit également dans les processus d'évaluation et d'agrément des fournisseurs.

1.6. Textes français

Les textes français et notamment le Code de la Santé Publique (CSP) servent de référentiel pour maîtriser les fournisseurs de l'industrie pharmaceutique.

Le Code de la Santé Publique a été crée en 1953 et est un ensemble de lois et de règlements applicables au domaine de la santé publique. Il s'agit d'un texte très général et se divise en deux parties, la partie législative et la partie réglementaire. Chaque partie se divise elle-même en parties, puis en livres, en titres, en chapitres et en articles (7).

Dans la partie législative (8), le Code de la Santé Publique définit le terme de « matières premières à usage pharmaceutique » de la manière suivante :

« On entend par matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments au sens de l'article L. 5111-1, c'est-à-dire :

1° La ou les substances actives. Est une substance active toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif de ce médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical ;

2° Le ou les excipients. Est un excipient tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage. »

Cette définition est une définition majeure dans l'industrie pharmaceutique. Elle cadre et définit les produits qui peuvent être fournis par des fournisseurs de l'industrie pharmaceutique.

Le code de la Santé Publique (9) s'assure également de la qualité des produits fournis. Pour cela, les produits doivent répondre aux spécifications de la Pharmacopée. L'industrie pharmaceutique peut ainsi vérifier l'identité de son produit en se basant sur les spécifications qui décrivent les caractéristiques auxquelles doivent répondre le produit. Les établissements de fabrication et de distribution des substances actives doivent respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution pour garantir la qualité de leur produit. Ces référentiels contribuent à la maîtrise des fournisseurs.

Pour maîtriser les fournisseurs de l'industrie pharmaceutique, le code de la Santé Publique prévoit la réalisation d' « audits sur les sites de fabrication et de distribution des substances actives ». Ces audits peuvent être réalisés par l'industrie pharmaceutique elle-même ou par un tiers. La mention de ces audits dans le code de la Santé Publique montre l'importance de la vérification du site de fabrication du fournisseur ainsi que du système qualité mis en place chez le fournisseur. Le code de la Santé Publique prévoit l'établissement d'un contrat écrit entre les deux parties pour formaliser leur engagement et ses caractéristiques.

Dans la partie réglementaire (10), les notions d'autorisation par l'ANSM et d'enregistrement apparaissent. L'industrie doit s'assurer que le fabricant de substance active a reçu l'autorisation de l'ANSM et est enregistré auprès de l'autorité compétente de son Etat.

D’autre part, les notions de traçabilité et de documentation sont également présentes dans la partie réglementaire (11). L’industrie pharmaceutique doit être en mesure de pouvoir fournir la preuve documentée des dispositions prises pour s’assurer du respect des bonnes pratiques de ses fournisseurs.

1.7. Pharmacopée – spécifications

La Pharmacopée a également un rôle important dans la maîtrise des fournisseurs et constitue un référentiel fondamental pour vérifier la conformité d’un produit fourni.

Le terme « Pharmacopée » désigne par défaut la Pharmacopée Européenne. La Pharmacopée Européenne est rédigée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé (DEQM). Depuis le 1er janvier 2014, la version 8 de la Pharmacopée Européenne est applicable. Elle s’applique à tous les Etats membres et peut être complétée par des pharmacopées nationales. En France, il existe une pharmacopée nationale dont la version en vigueur est la 11ème édition. Cette pharmacopée française contient des textes et des monographies non présents dans la Pharmacopée Européenne. La Pharmacopée Américaine (USP : United States Pharmacopeia) et la Pharmacopée Japonaise (JP : Japonese Pharmacopeia) existent également.

L’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (12) définit la Pharmacopée comme « un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé utilisateurs de matières premières ou en charge des préparations pharmaceutiques et aux laboratoires (publics ou privés) chargés des contrôles de qualité et services d'évaluation des médicaments.

La Pharmacopée définit :

- les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire)
- les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. »

La Pharmacopée est constituée de différentes monographies. Chaque monographie est un ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique. Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, les spécifications sont des documents qui décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

La Pharmacopée a pour rôle de participer à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications destinées à être utilisées par toutes les personnes concernées par la qualité du médicament. Ces spécifications constituent une garantie fondamentale en matière de sécurité d'emploi des médicaments.

Les fournisseurs de l'industrie pharmaceutique doivent respecter les spécifications des produits pour pouvoir garantir à ses clients la qualité des produits fournis. En respectant les spécifications du produit, le fournisseur apporte l'assurance de la conformité du produit et donne confiance aux industriels.

1.8. Discussion

A travers ces différents référentiels, nous avons pu voir la maîtrise des fournisseurs de production. Certains référentiels comme les BPF s'appliquent aussi bien pour les fournisseurs de matières premières que d'articles de conditionnement. Tandis que d'autres référentiels sont plus spécifiques avec l'ICH Q7 par exemple relative aux principes actifs.

En revanche, les fournisseurs hors production n'entrent pas dans le périmètre de ces référentiels pharmaceutiques. Les industries pharmaceutiques doivent néanmoins les maîtriser car il existe un risque qualité pour ces fournisseurs également. Elles appliquent donc des référentiels qualité internationaux comme la norme ISO 9001. Chaque industrie pharmaceutique est libre de choisir son référentiel qualité et les moyens qu'elle veut mettre en place pour maîtriser ses fournisseurs.

2. La maitrise des fournisseurs à travers les référentiels internationaux

2.1. ISO 9001

L'ISO (International Organization for Standardization) est une organisation mondiale qui établit et publie des normes internationales. (13)

L'ISO 9000 est la famille des normes ISO concernant le Management de la Qualité. Cette famille regroupe quatre normes ISO :

- ISO 9001 : Systèmes de management de la qualité – Exigences
- ISO 9000 : Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire
- ISO 9004 : Systèmes de management de la qualité - Lignes directrices pour l'amélioration des performances
- ISO 19011 : Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management

La norme ISO 9001 est donc une norme internationale qui spécifie les exigences fondamentales auxquelles doit satisfaire le système de management de la qualité d'une entreprise ou d'un organisme. Cette norme est la seule norme de la famille ISO 9000 à se prêter à la démarche d'évaluation de la conformité via la certification. Cette certification n'est pas une exigence et la norme peut être utilisée comme un guide.

La version actuellement en vigueur de la norme ISO 9001 est la version de 2008 tandis que la prochaine révision est prévue pour l'année 2015. Dans la version de 2008, l'ISO 9001 s'attache à décrire l'aptitude d'un organisme à satisfaire des besoins exprimés ou implicites de manière à satisfaire son client. Ce dernier est donc au centre de cette norme et la conformité du produit que l'on retrouve en Assurance Qualité n'est plus suffisante.

Au niveau de la maîtrise des fournisseurs, la norme ISO 9001 impose la maîtrise de la relation suivante :



Figure 1 : Relation client - fournisseur

2.1.1. Processus d'achat (§ 7.4.1)

Le processus d'achat a pour objectif de faire que des produits conformes soient disponibles pour assurer les réalisations. Pour atteindre cet objectif, il est possible de distinguer deux phases :

- La recherche d'un fournisseur répondant au besoin
- La réalisation des approvisionnements avec la maîtrise des produits entrants

L'entreprise doit déterminer si le produit acheté met en jeu le résultat qualité sur le produit final et dans quelle mesure. Cette notion correspond à la criticité du produit.

Afin d'évaluer et de sélectionner un fournisseur, l'entreprise doit déterminer des critères de sélection et d'évaluation en fonction des produits et services achetés mais aussi en fonction de la politique de l'entreprise. Il faut également prendre en compte la criticité du produit. Il existe plusieurs risques qui influencent la criticité du produit :

- Le risque technique :
  - ✓ Processus spéciaux non maîtrisés par l'acheteur
  - ✓ Produit dont les performances sont pointues
- Le risque économique :
  - ✓ Produit couteux
  - ✓ Approvisionnement de matières premières précieuses ou spécifiques
  - ✓ Fournisseur économiquement instable
- Le risque humain :
  - ✓ Personnel spécialisé chez le fournisseur
  - ✓ Conflits sociaux

L'évaluation d'un fournisseur sera différente en fonction du niveau de connaissance sur le fournisseur.

Pour un nouveau fournisseur, il s'agit d'estimer à priori la capacité du fournisseur à satisfaire les exigences de l'entreprise. Pour vérifier cette capacité, il est nécessaire d'examiner les offres, son système qualité à travers les documents que le fournisseur fournit à l'entreprise ou grâce à des résultats d'audits. Il est possible de se rendre directement chez le fournisseur pour visiter ses locaux et installations. D'autres critères peuvent être pris en considération comme le prix du produit fourni, les références client du fournisseur, la renommée du fournisseur, ses certifications qualité ou produit, sa santé économique et sa politique de

développement. Ces critères ne sont pas exhaustifs et en fonction de la criticité du produit fourni il peut y avoir des critères supplémentaires.

Pour un fournisseur habituel, il s'agit d'estimer à postériori, la performance du fournisseur à satisfaire les exigences de l'organisme. Cette évaluation passe par la revue des non-conformités, le respect des délais de livraison, la réactivité du fournisseur et son soutien technique. Il est possible de retrouver également les critères précédemment cités pour un nouveau fournisseur.

2.1.2. Informations relatives aux achats (§ 7.4.2)

Avant de transmettre les informations concernant le produit au fournisseur, l'entreprise doit en premier lieu maîtriser elle aussi ces informations.

D'après la norme ISO 9001, « les informations relatives aux achats doivent décrire le produit à acheter ». Des documents descriptifs du produit à fournir doivent être revus et approuvés par l'entreprise avant d'être transmis au fournisseur. Ces documents descriptifs vont ensuite être transmis au fournisseur pour décrire le produit. Il peut s'agir par exemple d'un cahier des charges, d'un plan, d'une fiche de spécification ou de formules par exemple.

L'entreprise doit définir des exigences pour approuver le produit lors de sa réception. Lors de la commande au fournisseur des éléments ont été établis avec le fournisseur. Ses éléments peuvent être un plan de validation qui va définir les critères de validation du produit pour le fournisseur, un plan de contrôle pour les séries ou les documents à fournir avec le produit pour tracer la mise en œuvre et les résultats des contrôles.

L'entreprise doit également s'assurer de la qualification du personnel du fournisseur. Le fournisseur doit être en mesure de lui fournir les preuves de la formation du personnel aux activités concernées et les preuves du maintien de sa compétence.

L'entreprise a aussi des exigences relatives au système de management de la qualité de son fournisseur. Elle précise au fournisseur lors de sa commande le plan qualité à mettre en œuvre, les moyens de contrôle à utiliser et la liste des enregistrements à lui fournir.

La commande doit préciser les conditions de livraison et son délai. Ces points doivent être vérifiés avant le passage de la commande par le responsable des commandes.

2.1.3. Vérification du produit acheté (§ 7.4. 3)

A la réception de la commande, il convient que l'entreprise s'assure que le produit entrant est bien conforme à ses exigences et attentes. Pour cela, elle met en place des contrôles à la réception et vérifie la quantité des produits, l'état des colis, le numéro de commande. Cette vérification passe aussi par la revue des documents du fournisseur comme le bon de livraison ou de transport et la revue des résultats des contrôles statistiques le cas échéant.

L'entreprise peut, si elle le souhaite, « effectuer des vérifications chez le fournisseur ». Le cas échéant, le contrat doit préciser les modalités et les conditions de contrôle mais aussi les contrôles et les documents de référence. L'entreprise a la possibilité de se rendre chez le fournisseur pour que le produit repasse l'ensemble des contrôles. Cette pratique est nommée recette libératoire car elle évite à l'entreprise de contrôler de nouveau ce lot lors de sa réception.

2.1.4. Principes du Management de la Qualité

Le Management de la Qualité compte huit principes. Ces huit principes sont énoncés dans la norme ISO 9004 « Lignes directrices pour l'amélioration des performances » et dans la norme ISO 9000 « Principes essentiels et vocabulaire ». Cette dernière est la norme de référence pour l'ISO 9001 et définit les termes de la norme ISO 9001.

Les huit principes du Management de la Qualité sont :

- Orientation client
- Leadership
- Implication du personnel
- Approche processus
- Management par approche système
- Amélioration continue
- Approche factuelle pour la prise de décision
- Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs

Deux principes ont un lien direct avec le sujet de cette thèse et seront développés plus particulièrement dans la suite :

- Orientation client
- Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs

2.1.4.1. Orientation client

« Les organismes dépendent de leurs clients, il convient donc qu'ils en comprennent les besoins présents et futurs, qu'ils satisfassent leurs exigences et qu'ils s'efforcent d'aller au-devant de leurs attentes. »(14)

La satisfaction des clients est la base de tout système de management de la qualité. La pérennité d'une entreprise dépend de ses clients, c'est pourquoi il est donc important de le satisfaire. Pour cela, l'écoute et la compréhension de leurs besoins présents et futurs sont indispensables pour satisfaire leurs exigences. Il est nécessaire d'anticiper et d'aller au devant de leurs besoins en étant proactif. Cette démarche permet d'avoir un temps d'avance et de satisfaire au mieux les besoins futurs des clients.

L'orientation client se traduit par la mise en place d'un processus de communication avec les clients. Ce processus permet de connaitre le client et ses besoins pour pouvoir y répondre. Une évaluation régulière de leur niveau de satisfaction est nécessaire ainsi que le traitement de leurs réclamations. La communication avec le client permet aussi la différenciation par rapport à la concurrence en proposant des services personnalisés et en s'adaptant à chaque client. Ce service peut se nommer travail à façon.

Ce principe du management de la qualité a pour objectif de fidéliser le client et éviter qu'il parte chez une entreprise concurrente. Cette fidélité et loyauté du client permettent d'augmenter les recettes et les parts de marché.

La satisfaction des clients et l'identification de leurs besoins interviendront dans l'étape d'identification des besoins de l'entreprise dans le processus de maîtrise des fournisseurs.

2.1.4.2. Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs

« Un organisme et ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques augmentent les capacités des deux organismes à créer de la valeur. »(14)

Une entreprise est toujours le client ou le fournisseur d'une autre entreprise. Il est nécessaire que le fournisseur de l'entreprise lui donne satisfaction pour que l'entreprise donne ensuite satisfaction à ses clients. Une entreprise et ses fournisseurs sont donc interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques permettront d'augmenter leurs capacités à être pérennes.

Stratégiquement, il est interessant de travailler en mode gagnant – gagnant pour pouvoir créer de la valeur pour les deux parties.

Il existe des fournisseurs stratégiques pour l'entreprise donc il convient de les identifier et de les manager. Pour cela, les responsabilités entre l'entreprise et ses fournisseurs doivent être clairement définies.

Le fournisseur est alors un partenaire pour l'entreprise et peut sensibiliser l'entreprise sur l'évolution du marché. L'entreprise devient proactive et va pouvoir anticiper les besoins de ses clients. Ce principe permet également d'optimiser les coûts et les ressources.

Cette relation de confiance mutuelle doit etre un modèle de maitrise des achats. En effet, en s'éloignant de ce modèle , il est nécessaire de renforcer les pratiques d'évaluation et de contrôle ce qui diminue l'efficacité et augmente le cout du processus achat.

2.2. ISO techniques

En plus de la norme ISO 9001, il existe d'autres normes ISO plus techniques et spécifiques. Elles contribuent également à la maîtrise des fournisseurs. Il s'agit des normes ISO 2859 et ISO 26000.

2.2.1. ISO 2859

La norme ISO 2859 dont la dernière version date de 1989 est également nommée norme NF X 06-022. Cette norme est le standard de l'industrie pour déterminer les taux de qualité acceptables pour des produits en lots. Elle permet l'établissement des plans de contrôle par échantillonnage. Ainsi, elle détermine l'acceptation ou le rejet à différentes étapes d'une production pour vérifier si un lot est recevable pour les étapes suivantes ou pour vérifier le produit fini avant sa mise sur le marché.

Pour évaluer un lot, il existe plusieurs méthodes:

- Soit accepter le lot sans inspection ce qui représente un risque important.
- Soit prélever un échantillon (échantillonnage) et généraliser les résultats obtenus sur l'échantillon à tout le lot. Cette méthode a l'avantage d'être moins couteuse donc elle est souvent utilisée. Elle incite le fournisseur à améliorer sa qualité car dans cette méthode il existe un risque de rejeter un lot conforme.
- Soit inspecter la totalité des produits du lot. Cette méthode est utilisée lorsque le fournisseur n'est pas maîtrisé ou quand le produit est critique.

La norme ISO 2859 traite la méthode de l'échantillonnage et définit le terme de NQA. Le NQA est le Niveau de Qualité Acceptable. Selon la norme « le NQA est sur une série continue de lots, le niveau de qualité qui, pour le contrôle par échantillonnage, constitue la limite acceptable pour la qualité moyenne d'une fabrication ». Le NQA correspond donc au pourcentage d'unités non-conformes qui ne doit pas être dépassé pour qu'une production contrôlée sur une série de lots, puisse être considérée comme acceptable. La valeur du NQA est une valeur contractuelle entre l'industrie pharmaceutique et son fournisseur. Ce dernier ne doit pas avoir pour cible cette valeur et est en général bien en dessous de cette valeur.

Ce niveau de qualité est déterminé à l'aide de tables présentes dans la norme et est fonction de la taille du lot, de l'effectif de l'échantillon, du niveau de contrôle et de la sévérité du contrôle. Le niveau de contrôle est en relation directe avec la taille de l'échantillon et du risque pour l'industrie pharmaceutique. En effet, plus la taille de l'échantillon augmente plus le risque pour l'industrie pharmaceutique diminue. La sévérité du contrôle est liée au risque fournisseur et correspond au contrôle normal, au contrôle réduit ou au contrôle renforcé. La table indique la valeur du critère d'acceptation et la valeur du critère de refus. Si le nombre de non-conformités est inférieur ou égal à la valeur du critère d'acceptation alors le lot est accepté. Si il est égal ou supérieur à la valeur du critère de refus, alors le lot est rejeté.

2.2.2. Les normes ISO 26000 et NF X50-135

2.2.3. Les normes ISO 26000 et NF X50-135

La norme NF X50-135 est dédiée à la fonction Achats et à la notion d'achats responsables. Cette norme est issue de la norme ISO 26000 relative à la responsabilité sociétale des organisations. Elle se décompose en deux parties complémentaires nommées respectivement NF X50-135-1 et NF X50-135-2.

La première partie NF X50-135-1 intitulée « Partie 1 : Politique – stratégie » reprend les idées de la norme ISO 26000 du point de vue des Achats. Elle permet d'identifier les recommandations d'ordre stratégique et répond aux attentes des dirigeants et de la Direction.

La deuxième partie NF X50-135-2 intitulée « Partie 2 : Déploiement opérationnel » est plus opérationnelle et prend la forme d'un guide pratique à destination des acheteurs « responsables ». Elle décrit les étapes du processus Achats et donne des recommandations pour adopter une démarche de responsabilité sociétale.

Cette norme traite donc de la notion d'achats responsables. Dans son article « Achats responsables : une norme issue de l'ISO 26000, dédiée à la fonction Achats », Olivier Graffin distingue trois approches relatives à cette notion et représentées sur la figure suivante (15) :

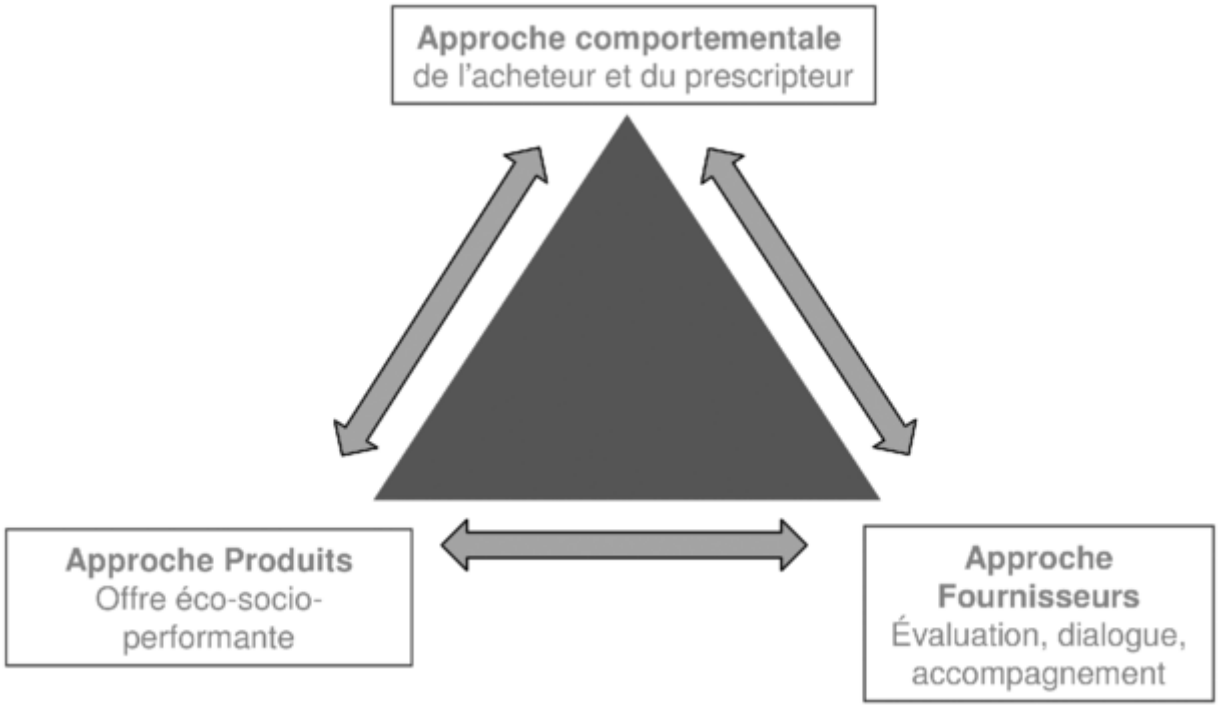


Figure 2 : Les trois approches des achats responsables

Tout d'abord, l'auteur de l'article décrit l'approche produit. Le produit étant la donnée de sortie du processus Achats, il convient dans une démarche d'achats responsables de sélectionner des produits aux impacts faibles sur l'environnement, de tenir compte de la santé et sécurité du personnel ayant fabriqué le produit ou encore de rémunérer de manière juste les producteurs de base. Ces notions sont respectivement nommées « achats verts », « achats éthiques » et « achats équitables ».

L'approche fournisseurs est ensuite décrite. L'entreprise doit sensibiliser ses fournisseurs à sa démarche de responsabilité sociétale car ils sont directement impactés par cette démarche. Elle engage donc un dialogue avec ses fournisseurs et ces derniers sont sélectionnés aussi sur leur capacité à mettre en œuvre une démarche de responsabilité sociétale à leur tour. L'entreprise a un rôle d'accompagnement auprès de son fournisseur pour la mise en place de cette démarche. Cet accompagnement permet également à l'entreprise de mieux connaitre ses fournisseurs.

La dernière approche décrite est l’approche comportementale notamment celle des personnes en relation avec les fournisseurs. Ces dernières se doivent de respecter le cahier des charges établi et les délais de paiement. Elles sont également en charge de mettre en place la démarche RSE (Responsabilité Sociétale des Entreprises) de l’entreprise et de saisir de nouvelles opportunités de réduction de coûts.

DEUXIEME PARTIE : LE PROCESSUS DE MAITRISE DES FOURNISSEURS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1. Définitions et concept

Le processus de maîtrise des fournisseurs est un processus clé du système qualité d'une industrie pharmaceutique. Ce processus a pour finalité d'avoir des fournisseurs capables de fournir en routine des produits conformes aux spécifications et au contrat. Il est en interaction avec tous les processus du site notamment avec le processus d'approvisionnement. Cependant, ce dernier ne rentre pas dans le champ d'application de cet ouvrage.

Le processus de maîtrise des fournisseurs est piloté par le service Assurance Qualité qui met en place des indicateurs pour mesurer sa performance.

Le processus comporte plusieurs étapes pour sélectionner un fournisseur et utiliser son produit (16):

- Sélection,
- Approbation,
- Suivi,
- Gestion du fournisseur.

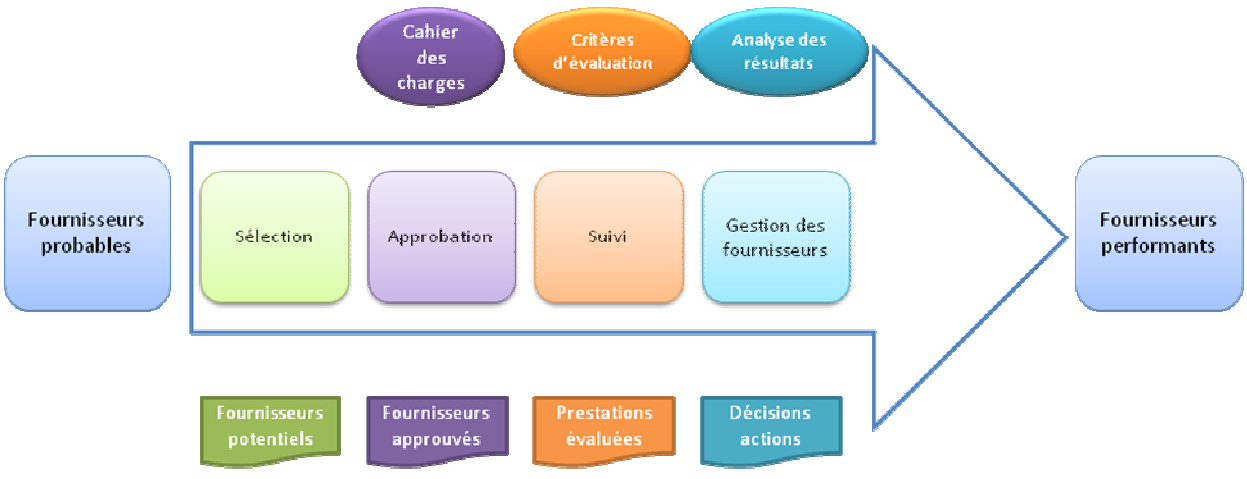


Figure 3 : Processus de maîtrise des fournisseurs

Ces étapes correspondent à des statuts différents pour les fournisseurs.

Tout d'abord, nous retrouvons les **fournisseurs potentiels**. Un fournisseur potentiel est un fournisseur qui entre dans la phase de sélection du processus de maitrise des fournisseurs. L'industrie pharmaceutique évalue ensuite ses capacités à satisfaire les exigences spécifiées.

Si cette évaluation se révèle concluante, ce fournisseur devient un **fournisseur approuvé**. La notion d'approbation peut également être nommée agrément selon les industries pharmaceutiques. L'approbation est donnée par le service Assurance Qualité et permet l'utilisation de ce fournisseur.

Certains fournisseurs approuvés deviennent ensuite des **fournisseurs qualifiés**. Selon les industries, le terme de fournisseurs certifiés peut être utilisé à la place de fournisseurs qualifiés. La norme ISO définit la qualification d'un fournisseur comme la « confirmation par examen et apport de preuves tangibles, que les exigences particulières pour un usage spécifique prévu sont satisfaites ». Autrement dit, la confiance entre l'industrie pharmaceutique et son fournisseur est telle qu'un partenariat entre les deux parties est établi.

Il convient également de définir le cahier des charges que l'on retrouve dans l'étape de sélection des fournisseurs. Un cahier des charges se définit selon l'AFNOR comme « un document établi par le demandeur définissant les clauses techniques, les clauses de qualité et les clauses administratives applicables à la fourniture recherchée ; il sert de base à la proposition du fournisseur et pourra faire l'objet d'un contrat. »

Nous allons maintenant décrire les différentes étapes qui composent le processus de maîtrise des fournisseurs.

2. Sélectionner les fournisseurs

L'étape de sélection est la première étape du processus de maîtrise des fournisseurs. Cette étape est cruciale car elle a des conséquences sur les étapes suivantes et sur le processus en général. Plus le nombre de fournisseurs est important, plus il est difficile d'entretenir une relation approfondie avec eux et donc de créer des partenariats. Plus une industrie pharmaceutique compte de fournisseurs, plus la gestion de la qualité pour maitriser les fournisseurs sera importante et nécessitera des ressources. Il est intéressant de limiter le nombre de fournisseurs ce qui montre l'importance du processus de sélection des fournisseurs.

2.1. L'identification des besoins / spécifications

Avant même la sélection d'un fournisseur, l'industrie pharmaceutique doit définir son besoin et élaborer une définition du produit afin qu'il soit adapté à son besoin. Les besoins de l'entreprise dépendent directement des besoins de ses clients ; le but ultime étant la satisfaction du client.

L'identification des besoins est une étape à ne pas négliger. Il est possible de distinguer trois sortes de besoin :

- Le besoin technique : exprime les fonctionnalités attendues du produit
- Le besoin économique : exprime les exigences au niveau du prix, des délais, de la facturation du transport, des pénalités éventuelles. Cette étape peut être réalisée en collaboration avec le service des achats.
- Le besoin qualité : exprime les exigences en matière de maitrise de la qualité par le fournisseur. Ce besoin dépend de la criticité du produit et du marché du produit fini. Il convient de prendre en compte les risques techniques, économiques, humains et qualités.

Cette étape d'identification des besoins doit aussi répondre à des contraintes :

- Contraintes internes à l'entreprise liées à son organisation
- Contraintes du groupe le cas échéant : un groupe peut imposer un fournisseur pour des raisons économiques et éviter d'effectuer de nouveau le processus de sélection d'un fournisseur pour un même produit
- Contraintes réglementaires.

L'identification des besoins peut s'effectuer en groupe pluridisciplinaire pour qu'elle soit la plus complète possible. Elle se base sur les objectifs à atteindre du produit.

Un plan qualité fournisseur peut être mis en place. Ce dernier sert à définir les responsabilités et les moyens à mettre en œuvre pour la maitrise de la qualité. Il établit les enregistrements à établir et à communiquer ainsi que les autres éléments nécessaires à la maitrise des fournisseurs.

Suite à l'identification des besoins, les besoins sont formalisés en spécifications et en cahier des charges.

2.2. Critères de sélection

Une fois que l'industrie pharmaceutique a identifié ses besoins pour pouvoir satisfaire ses clients, la phase de recherche des fournisseurs susceptibles de répondre aux besoins commence. L'industrie pharmaceutique doit définir des critères auxquels devront répondre les fournisseurs. Ces critères dépendent directement des besoins identifiés précédemment.

Les critères de sélection sont déterminés et pondérés en fonction du produit ou service, mais certains critères se retrouvent fréquemment (17) :

- l'identité des fournisseurs
- leur capacité financière
- leur capacité à proposer le produit ou service recherché
- leur capacité industrielle à le fournir
- leur capacité à fabriquer un produit de qualité.

Par ailleurs, la notion de risques pour les fournisseurs « exotiques » est également à prendre en compte dans les critères de sélection. En effet, ces fournisseurs sont considérés plus à risque car leur connaissance des référentiels européens est moindre et leurs produits présentent plus de variabilités au cours du temps.

2.2.1. Critères qualité

Le premier critère de sélection est la qualité du produit ou du service acheté, à condition que les besoins soient respectés. Les fournisseurs doivent maîtriser parfaitement le produit ou service acheté. Le choix des fournisseurs s'oriente vers certains fournisseurs en fonction de leur système qualité mis en place. La certification sur une norme ISO est souvent recherchée car elle démontre la capacité de l'entreprise à répondre aux besoins de ses clients de manière optimale. La certification d'un système qualité garantit non pas la qualité des produits mais que l'organisation mise en place respecte les principes nécessaires à la réalisation de bons produits ou services.

Il est possible de distinguer plusieurs cas :

- Système qualité inexistant : seuls quelques contrôles sont assurés
- Système qualité évolué voire certifié
- Organisation qualité plus développée que l'ISO 9001, de type qualité totale.

Outre la certification d'un système qualité, il existe d'autres certifications qui vont donner confiance aux industries pharmaceutiques. Il s'agit par exemple des certifications de produits ou de procédés.

Dans chaque cas, et en fonction de la criticité de la fourniture, les implications sont différentes au niveau :

- Du fournisseur
- De l'organisme acheteur
- Du produit
- Des approvisionnements
- Des contrôles d'entrée.

2.2.2. Critères économiques

Le deuxième critère de sélection concerne l'aspect économique comme par exemple le coût global d'acquisition et les conditions commerciales. L'industriel doit maîtriser la structure de coûts de ses fournisseurs en demandant des chiffrages détaillés. Le fournisseur a intérêt à proposer un prix compétitif par rapport à ses concurrents. Les conditions de règlement demandées doivent être acceptables et sont précisées dans le contrat.

Dans l'aspect économique, entrent également en compte la situation financière de l'entreprise et sa pérennité. En effet, l'industrie pharmaceutique a plus d'intérêt à collaborer avec un fournisseur fiable économiquement et ainsi diminuer les risques d'une fermeture précipitée due à des raisons économiques. De plus, dans le contexte économique actuel et avec un marché mondial un risque de délocalisation des fournisseurs existe.

2.2.3. Critères généraux

Lors du choix d'un fournisseur, l'industrie pharmaceutique doit prendre en compte l'aspect logistique. Le délai de livraison est un critère primordial car il a des conséquences sur la production de l'industrie pharmaceutique. Ce délai doit être conforme au besoin et maîtrisé. Dans un contexte où les plannings des entreprises sont de plus en plus tendus, les délais de livraison, de mise à disposition, de mise en service sont des critères-clés pour sélectionner des fournisseurs. Le fournisseur choisi dispose donc d'un système logistique lui permettant de livrer à l'heure et, en cas de besoin, être capable de stocker.

Les fournisseurs doivent posséder des structures adéquates et suffisantes pour assurer la commande passée par l'industrie pharmaceutique. Cette dernière s'assure que le fournisseur a donc les capacités de répondre à ses besoins et de fournir les quantités convenues.

Les fournisseurs doivent faire preuve d'adaptation et mettre en avant ce point pour se distinguer des concurrents.

Une fois les offres analysées sur la base de ces critères, quelques fournisseurs sortent du lot et l'industrie pharmaceutique peut engager les négociations commerciales avec ceux qui répondent le mieux à ces critères.

2.3. Appel d'offre

L'industrie pharmaceutique recherche les fournisseurs susceptibles de répondre à ses besoins. À cette fin, elle utilise les éléments à sa disposition, tels que les annuaires professionnels, la liste des fournisseurs acceptables ou le panel des fournisseurs, par exemple. Pour son choix, l'acheteur recherche le meilleur compromis entre le risque pris avec un fournisseur et le niveau de maîtrise de ce risque.

Afin d'affiner ou de conforter son choix, l'industrie pharmaceutique peut utiliser comme outil, l'appel d'offre. Cet outil est principalement utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour les fournisseurs hors production tels que les prestataires de service par exemple.

Dans une démarche traditionnelle d'appel d'offres, il convient de déterminer quels collaborateurs sont en charge de l'appel d'offre. Selon les entreprises, cette équipe est composée différemment. Le plus souvent, le service achat de l'industrie pharmaceutique est en charge du lancement de l'appel d'offre. Lorsqu'il s'agit d'achats non stratégiques délégués aux utilisateurs, l'appel d'offres peut rester sous leur responsabilité.

Plusieurs documents constituent le dossier d'un appel d'offres:

- « Une lettre d'introduction qui présente le contexte et les objectifs visés
- Un accusé de réception que doivent retourner les fournisseurs
- Un guide de l'appel d'offres qui donne les principes particuliers régissant son déroulement
- Le cahier des charges des produits ou services qui précise les besoins, les contraintes, les exigences, les prestations attendues
- Un questionnaire afin de recueillir des informations générales sur le fournisseur

- Un guide de réponses qui précisent les supports à utiliser, les formulaires- types, les délais de réponse. »

Tous ces documents sont à envoyer aux fournisseurs, soit par courrier postal, soit par e-mail.

Suite au lancement de l'appel d'offres, le service achats est responsable de la relance des fournisseurs de l'obtention des offres dans le temps imparti.

Lors de la réception des offres, le service achats prend en charge l'ouverture des offres et vérifie la qualité et la cohérence commerciale des offres. Pendant la phase d'analyse des offres, il organise des réunions avec les fournisseurs pour faire des mises au point par rapport aux offres proposées. Le service achats gère les fournisseurs et en assure le pilotage durant cette phase. (18)

Le service achats est également responsable des négociations et sélectionne ensuite quelques offres à retenir. L'utilisateur émet un avis technique pour les offres retenues puis le service achats propose l'offre qu'il juge la meilleure.

Le choix du service achats entre ensuite en compte à la fin du processus de sélection des fournisseurs.

2.4. Evaluation des fournisseurs potentiels

En fonction du risque qualité, l'industrie pharmaceutique évaluera les fournisseurs potentiels à l'aide d'un questionnaire de sélection ou d'un audit sur site.

Nous étudierons successivement ces deux méthodes.

2.4.1. Questionnaire de sélection

L'évaluation a priori des fournisseurs c'est-à-dire l'évaluation initiale d'un nouveau fournisseur potentiel peut se formaliser sous forme de questionnaire. Ce questionnaire permet d'évaluer le système qualité mis en place chez le fournisseur. Il est envoyé au fournisseur par courrier ou par mail. A sa réception, le fournisseur le remplit et le renvoie une fois complété. Des documents supplémentaires peuvent être demandés au fournisseur pour compléter et justifier certains points du questionnaire. Il s'agit le plus souvent de procédures, d'organigramme ou du manuel qualité par exemple.

La norme X 50-168 propose un exemple de questionnaire pour l'évaluation préliminaire d'un fournisseur. Ce questionnaire reprend les points suivants :(19) cf. Annexe 1

- l'identification de l'entreprise
- le domaine d'activité
- le statut juridique
- le chiffre d'affaires
- l'effectif détaillé et l'organigramme
- l'identification des activités
- les moyens de production
- la gestion et l'assurance de la qualité.

Ce questionnaire est spécifique à chaque type de fournisseur. Le plus souvent, il existe dans les industries pharmaceutiques plusieurs questionnaires qualité différents. Généralement, il existe au moins un questionnaire pour les fournisseurs de matières premières et un questionnaire pour les fournisseurs d'articles de conditionnement. (20)

Quelque soit le type de fournisseurs, des critères se retrouvent dans tous les questionnaires :

- « l'aptitude à respecter les exigences contractuelles :
  - ✓ les spécifications produits
  - ✓ les spécifications logistiques
  - ✓ les conditions financières
- les moyens de production et en personnel:
  - ✓ performances
  - ✓ qualification
  - ✓ formation
- les moyens logistiques :
  - ✓ manutention
  - ✓ gestion de production
  - ✓ stockage
  - ✓ capacités
  - ✓ le système qualité. »

D'autres critères doivent être pris en compte dans le cas où un partenariat avec le fournisseur est envisagé :

- « l'intérêt montré à l'idée de partenariat

- la proximité
- la souplesse de l'outil industriel (capacité à livrer des petits lots)
- l'accord pour fournir ses résultats qualité
- la volonté d'amélioration permanente. »

L’évaluation des fournisseurs à l’aide d’un questionnaire ne peut pas s’appliquer à tous les fournisseurs. Seuls les fournisseurs jugés moins critiques pour l’industrie pharmaceutique peuvent être évalués avec des questionnaires. Cette criticité est industrie dépendante et fait l’objet d’une justification.

Le fait de ne pas aller auditer sur place le fournisseur se révèle être la principale difficulté dans l’évaluation des fournisseurs avec un questionnaire. En effet, l’évaluation se base principalement sur les dires du fournisseur ce qui laisse place au doute sur la transparence du système qualité.

2.4.2. Audit de sélection

Les BPF et la norme ISO 9001 préconisent de réaliser des audits afin d’évaluer les systèmes qualité des fournisseurs. Cependant ces deux textes fixent des objectifs à atteindre sans préciser les moyens pour les atteindre.

L'audit qualité d'un fournisseur ou audit externe est un examen méthodique et indépendant qui consiste en une évaluation de tout ou une partie de son système d'assurance de la qualité. L’audit de sélection permet de vérifier comment le fournisseur travaille. Cet audit est réalisé par un expert qualité avec la possibilité du service achats en support. L’audit vérifie les ressources matérielles, humaines et organisationnelles dédiées par le fournisseur pour réaliser le produit. Les étapes depuis la livraison des matières premières jusqu’à la livraison du produit fini vont être vérifiées. La manière dont le fournisseur réagit en cas de problème de livraison ou de non-conformité est abordée lors de l’audit. Le but est d’évaluer la capacité du fournisseur à s’améliorer. Cette première rencontre évalue l'aptitude générale du fournisseur à produire la qualité souhaitée. Elle permet d'évaluer les documents relatifs à la qualité du fournisseur : manuels, plans, procédures, normes ... L'objectif principal de l'audit est donc de garantir la qualité des produits approvisionnés par l'entreprise pharmaceutique auprès du fournisseur audité.

Selon les résultats de l’audit de sélection, il est décidé d’instaurer ou pas un contrôle à la réception plus ou moins sévère.

En raison des coûts économiques, des difficultés d'organisation et de réalisation, les industries pharmaceutiques se tournent vers des audits partagés. Dans ce cas, l'audit de sélection est délégué à un tiers ce qui réduit le nombre d'audits pour l'industrie pharmaceutique. L'audit partagé présente également l'avantage d'être reconnu par les autorités. Du côté du fournisseur, l'audit partagé est soumis à l'autorisation du fournisseur mais présente également l'avantage pour le fournisseur de diminuer le nombre d'audit sur son site. Un audit partagé peut être envisagé lorsque plusieurs industries pharmaceutiques veulent auditer un même fournisseur. Soit une des industries pharmaceutiques réalise l'audit du fournisseur pour les autres industries soit aucune d'entre elles ne le réalisent et elles le délèguent à un tiers.

L'audit partagé existe également au sein d'un groupe pharmaceutique. Pour un même groupe pharmaceutique, l'idéal est de choisir un même fournisseur pour un produit donné. Ainsi, il devient possible de mutualiser les connaissances sur le fournisseur et d'utiliser un audit réalisé par une filiale du groupe.

A la fin de ces différentes étapes pour sélectionner les fournisseurs, il ne reste souvent qu'un ou deux fournisseurs. Avant de pouvoir les utiliser pour s'approvisionner, ils doivent passer par le processus d'approbation.

3. L'approbation des fournisseurs

L'approbation d'un fournisseur est le statut qui autorise l'approvisionnement d'un produit ou d'un service chez ce fournisseur. L'approbation d'un fournisseur se définit comme étant « le recueil de données écrites sur le fabricant et le produit donnant au client une confiance suffisante dans ses propres prélèvements et analysés sur le produit pour libérer les lots » (21). Dans les Bonnes Pratiques de Fabrication, le terme « agrément » d'un fournisseur est employé et équivaut à la notion d'approbation. Les deux termes peuvent se rencontrer et être utilisés.

Dans une industrie pharmaceutique, l'approbation qualité correspond à l'ensemble des éléments revus et approuvés par le service Assurance Qualité à la fin de l'étape de sélection. Elle est donc délivrée par le Responsable Qualité du site et autorise ainsi un fournisseur à réaliser un produit ou un service pour l'industrie pharmaceutique. Cette autorisation est obligatoire pour pouvoir utiliser ce fournisseur et ses produits. Le fournisseur est ensuite intégré à la liste des fournisseurs approuvés du site.

A ce stade du processus de maîtrise des fournisseurs, l'industrie pharmaceutique dispose du cahier des charges signé par les deux parties et d'un questionnaire ou d'un audit pour chaque fournisseur approuvé.

Dans certains cas, l'approbation d'un fournisseur peut se faire sous conditions. Le Responsable Qualité peut émettre des réserves et des actions correctives sont mises en place. Ces actions permettent une amélioration du système qualité en place chez le fournisseur. Le Responsable Qualité est donc en charge de vérifier la mise en place de ces actions.

La durée de l'approbation d'un fournisseur est limitée dans le temps et une reconduction est possible après une nouvelle évaluation qualité du fournisseur. Cependant, cette approbation peut être remise en cause à n'importe quel moment notamment suite à un problème qualité du produit ou service fourni. Ce problème qualité amène le service qualité à mener une enquête. Cette enquête aboutit à une suspension définitive de l'approbation ou à une suspension provisoire sous condition de la mise en place d'actions correctives. (22)

4. Le suivi des fournisseurs

Le suivi des fournisseurs approuvés correspond à l'évaluation à *posteriori*. Il s'intéresse à la mesure des performances effectives du fournisseur après l'approbation des fournisseurs lors de son utilisation en routine. Il s'agit alors de vérifier réellement la prestation effectuée par le fournisseur.

Ce suivi peut déboucher sur des demandes d'amélioration. Il est essentiel d'informer le fournisseur des résultats obtenus lors de ce suivi. En effet, le fournisseur a besoin de ce retour d'informations pour pouvoir progresser et s'améliorer car il n'a généralement pas conscience des insatisfactions ressenties par le client.

4.1. Suivi business/financier/logistique (risque qualité/indicateur de performance)

Avant de signer un contrat avec un fournisseur, il est essentiel d'effectuer une vérification préalable pour s'assurer qu'il peut respecter le contrat. La solvabilité des fournisseurs est vérifiée afin de s'assurer qu'ils disposent de la trésorerie nécessaire pour pouvoir livrer le produit ou service.

Cette vérification doit également avoir lieu lors du suivi périodique du fournisseur car le fournisseur doit à tout moment être capable de livrer son client.

Le fournisseur peut mettre en place au sein de sa structure des indicateurs pour pouvoir évaluer et suivre sa santé économique. Le fournisseur peut ensuite communiquer les résultats de ses indicateurs à ses clients et ainsi le rassurer. Des indicateurs généraux permettent d'avoir une vision globale des achats par rapport à l'activité de l'entreprise. Il est également important d'observer leur évolution au cours du temps. Parmi ces indicateurs généraux, on trouve :

- ✓ Chiffre d'affaires des achats facturé sur une période donnée
- ✓ Chiffre d'affaires des ventes réalisé sur une période donnée
- ✓ Le ratio des deux sur une même période

D'autres indicateurs pour suivre l'évolution des prix peuvent être mis en place :

- ✓ Evolution du prix de revient de certains produits fabriqués
- ✓ Evolution des prix d'un panier d'articles achetés : pour une famille précise, on sélectionne quelques produits significatifs et on suit l'évolution des prix

De son côté, l'industrie pharmaceutique peut elle aussi mettre en place des indicateurs notamment pour suivre l'évolution du nombre de fournisseurs. Par exemple sur une période donnée, elle peut suivre :

- ✓ Nombre total de fournisseurs actifs
- ✓ Nombre de nouveaux fournisseurs / nombre de fournisseurs actifs. Ce ratio permet de mesurer le taux de renouvellement des fournisseurs.

4.2. Suivi Qualité

4.2.1. Risque Qualité (évaluation)

Pour maîtriser ses fournisseurs, l'industrie pharmaceutique doit mettre en place un suivi régulier de ses fournisseurs et notamment un suivi qualité. L'évaluation régulière des fournisseurs permet de diminuer le risque qualité et de vérifier que le niveau de qualité ne varie pas dans le temps.

Il n'existe pas d'exigence de cotation des fournisseurs ou de note pour les évaluer. Il est possible de les évaluer sans donner de note. Plusieurs outils existent pour réaliser ce suivi comme un audit, un questionnaire ou la mise en place d'indicateurs spécifiques.

4.2.2. Outils de suivi d'un fournisseur

Plusieurs outils sont à la disposition des industries pharmaceutiques pour suivre et évaluer ses fournisseurs. Nous allons les passer en revue un par un.

4.2.2.1. Audit

Tout d'abord, l'outil le plus courant est **l'audit** sur le site du fournisseur. L'industrie pharmaceutique constitue une équipe d'audit composée au minimum de deux personnes. Souvent, une personne du département qualité et une personne du service concerné par le fournisseur constituent l'équipe d'audit. Ces deux personnes sont en charge de l'intégralité des étapes de l'audit à savoir :

- Préparer l'audit en demandant au fournisseur les documents nécessaires
- Réaliser l'audit en lui-même et suivre le questionnaire préparé
- Rédiger le rapport de l'audit
- Evaluer et suivre le plan d'action du fournisseur le cas échéant.

L'audit est planifié en fonction des disponibilités de deux parties et a plusieurs objectifs. Un audit consiste à déterminer la conformité ou la non-conformité aux exigences réglementaires ou contractuelles applicables. Il permet de vérifier l'efficacité des processus ou procédés à satisfaire ces exigences. Du point de vue des fournisseurs, il donne également à l'organisme audité l'occasion d'améliorer son mode de fonctionnement. Du côté des industries pharmaceutiques, l'audit peut servir de point de départ pour établir un partenariat avec le fournisseur.

4.2.2.2. Questionnaire qualité

A défaut de réaliser un audit sur le site du fournisseur, l'industrie pharmaceutique peut utiliser un **questionnaire qualité**. Le questionnaire qualité permet d'évaluer et de suivre l'évolution du système qualité du fournisseur sans se rendre sur place sur le site du fournisseur. Le suivi par questionnaire qualité est envisageable pour les fournisseurs non critiques, pour ceux pour lesquels un audit récent a été réalisé ou pour les fournisseurs pour lesquels aucune non-conformité n'a été recensée. Ce questionnaire dépend du type de fournisseur et est envoyé au fournisseur. Ce dernier le complète puis le renvoie à l'industriel.

Le service qualité est ensuite en charge d'analyser les réponses du fournisseur et de juger si elles sont ou non acceptables.

4.2.2.3. Indicateurs de performance

En parallèle de ces deux outils, en interne le service qualité doit suivre le niveau qualité de ses fournisseurs en mettant en place des **indicateurs de performance** :

- Taux de livraisons refusées
- Taux de non- conformités
- Taux de livraison avec un retard
- Taux de factures non conformes.

Ces indicateurs sont mesurés à intervalles réguliers pour pouvoir suivre leur évolution au cours du temps.

4.2.2.4. Revue périodique

Pour faire le point sur les performances et le niveau qualité des fournisseurs, il est nécessaire de faire une revue périodique de ces fournisseurs. La fréquence de cette revue n'est pas fixée et dépend de la nature des produits et des relations avec le fournisseur. La revue périodique correspond à l'évaluation *a posteriori* d'un fournisseur avec lequel on travaille régulièrement.

Il devient intéressant de classer les fournisseurs selon la nature du produit livré. Ainsi, dans une industrie pharmaceutique, il y a d'un coté les fournisseurs de matières premières et d'un autre coté ceux d'articles de conditionnement.

Lors de la revue périodique, il faut également tenir compte de l'importance du produit fourni. En effet, la criticité du fournisseur sera différente si le fournisseur a le monopole ou pas du produit ou si le produit fourni est important pour la suite de la production interne.

L'évaluation se fait sur la base des résultats réels observés, sur les livraisons de produits par le fournisseur et sur la qualité de la relation de la part du fournisseur. On distingue généralement quatre grands thèmes :

- Le produit et les services associés au produit

- La logistique
- Les prix
- La qualité de la relation.

Les informations permettant l'évaluation peuvent provenir de sources différentes : contrôle réception, production, achat, approvisionnement, réception, magasin, conception, qualité, clients de l'entreprise, parfois le fournisseur lui-même dans le cadre de clauses contractuelles sur la communication de ses résultats. (23)

Les résultats de cette revue périodique déclenchent si besoin des actions d'amélioration pour les fournisseurs.

L'ensemble de ces outils est un atout précieux pour le suivi des fournisseurs et décider du maintien du statut des fournisseurs.

4.2.3. Remise en cause du statut approuvé des fournisseurs

Le suivi qualité des fournisseurs peut mettre en évidence des éléments pouvant remettre en cause l'approbation des fournisseurs :

- Non satisfaction par rapport aux exigences spécifiées
- Ecart critique lors d'un audit
- Indicateur n'ayant pas atteint l'objectif
- Revue périodique non satisfaisante.

La détection d'un de ces éléments doit être signalée au fournisseur. Ce dernier doit ensuite proposer des actions correctives à l'industrie pharmaceutique. Le service Assurance Qualité évalue les propositions du fournisseur avant de mettre en place un plan d'action.

Si le plan d'action mis en place par le fournisseur est suffisant et qu'aucune non-conformité n'est détectée alors le fournisseur est maintenu comme fournisseur approuvé de l'entreprise.

Dans le cas où de nouvelles non-conformités sont détectées, l'approbation du fournisseur peut être remise en cause.

5. Le partenariat avec les fournisseurs

Certains fournisseurs approuvés font l'objet de partenariat avec l'industrie pharmaceutique.

Selon la norme NF X50-128, le partenariat est une « relation stable et profonde basée sur une volonté réciproque d'engagement formel pour les deux parties dans le but d'optimiser leurs intérêts communs et d'assurer leur développement mutuel à moyen et long termes ». Le partenariat est donc la forme ultime de coopération entre un client et son fournisseur.

L'objectif suivant est d'optimiser la relation et la maîtrise de la qualité avec les fournisseurs. Ces notions impliquent d'établir une relation qui permette d'avoir confiance dans le produit fini. Il est nécessaire de faire évoluer la connaissance du fournisseur pour avoir confiance en lui dans le but d'établir un partenariat avec lui.

Dans ce cas, le fournisseur maîtrise la conception de son produit et ses processus. Si besoin, il assure des actions d'amélioration et maitrise son processus d'amélioration continue. De son côté, l'industrie pharmaceutique réalise des audits et suit l'évolution du système qualité de son fournisseur. Ainsi, il enregistre les performances du fournisseur pour alléger voire supprimer les contrôles d'entrée.

Le partenariat avec les fournisseurs revient à passer un contrat qualité avec eux. L'objectif de ce contrat est de supprimer tous les contrôles techniques, quantitatifs, qualitatifs et administratifs. Cela implique d'avoir audité la structure qualité du fournisseur et d'avoir mesuré ses performances. Ce partenariat qualité se fait avec des fournisseurs qualifiés.

Il existe également des partenariats économiques avec certains fournisseurs dits fournisseurs préférés. Un fournisseur préféré est choisi par rapport à un fournisseur approuvé car il existe un partenariat économique. Si l'on prend l'exemple d'un sous-traitant de l'industrie pharmaceutique, un de ses clients peut lui imposer tel fournisseur car il s'agit d'un de ses fournisseurs préférés.

5.1. La qualification des fournisseurs

La qualification d'un fournisseur se définit comme un «ensemble documenté de preuves et engagements réunis, entre autres, sur l'organisation, les méthodes de fabrication, les contrôles du produit, donnant au client le niveau de confiance approprié pour tenir compte, dans sa libération des lots, des données reçues du fabricant » selon les Ateliers Qualité du Médicament (24). Cela signifie que pour un fournisseur approuvé identifié, la confiance en ce fournisseur est telle que des données du fournisseur sont utilisées directement dans la

libération des lots. Lorsque ce niveau de confiance est atteint, le fournisseur passe du statut approuvé au statut qualifié.

La qualification des fournisseurs ne concerne pas tous les fournisseurs mais certains fournisseurs qu'il faut bien identifier. Un fournisseur qualifié est un fournisseur approuvé dont le système qualité est performant et qui a prouvé son efficacité. Cette performance et cette efficacité ont été démontrées lors de différents audits sur le site du fournisseur. Un fournisseur qualifié doit être prêt à améliorer son système qualité en permanence pour pouvoir satisfaire aux exigences de son client.

En utilisant les données du fournisseur, cela permet à l'industriel de s'affranchir de certaines activités et de diminuer le nombre de contrôle à réception sur les produits de ce fournisseur. Ainsi pour les fournisseurs qualifiés, il possible de mettre en place un contrôle réduit, une délégation de prélèvement ou une délégation de contrôle.

5.2. Contrôle réduit ou contrôle à 100%

Lorsqu'un fournisseur est qualifié, le niveau de confiance est tel qu'une diminution du nombre de contrôle à la réception des produits est possible. Dans ce cas, l'industrie pharmaceutique applique le principe statistique du contrôle par échantillonnage et suit la norme NF X 06-022 (ISO 2859-1 :1989). Le principe de base du contrôle par échantillonnage pour acceptation est de maintenir la production sous contrôle afin de donner une qualité moyenne de fabrication correcte. L'objectif de cette norme est d'inciter le fournisseur par la pression économique et psychologique que constitue le rejet, à maintenir une qualité moyenne de fabrication au moins aussi bonne que le niveau de qualité défini (NQA). La décision sur la qualité du lot se fait sur le nombre de produits non-conformes trouvé.

Sachant qu'il est statistiquement impossible de vérifier à partir d'un échantillon, qu'un lot ne contient aucun produit défectueux, l'industrie pharmaceutique fixe ensuite avec son fournisseur qualifié un pourcentage maximum de défectueux tolérable. Ce pourcentage est appelé Niveau de Qualité Acceptable (NQA). Selon la norme NF X 06-022, le « NQA est, sur une série continue de lots, le niveau de qualité qui, pour le contrôle par échantillonnage, constitue la limite acceptable pour la qualité moyenne d'une fabrication ».Le NQA est une valeur contractuelle entre l'industrie pharmaceutique et le fournisseur, il ne s'agit pas d'une valeur cible à atteindre.

La norme NF X 06-022 met en place un programme d'échantillonnage et permet le passage d'un plan d'échantillonnage à un autre plan et éventuellement le retour au premier.

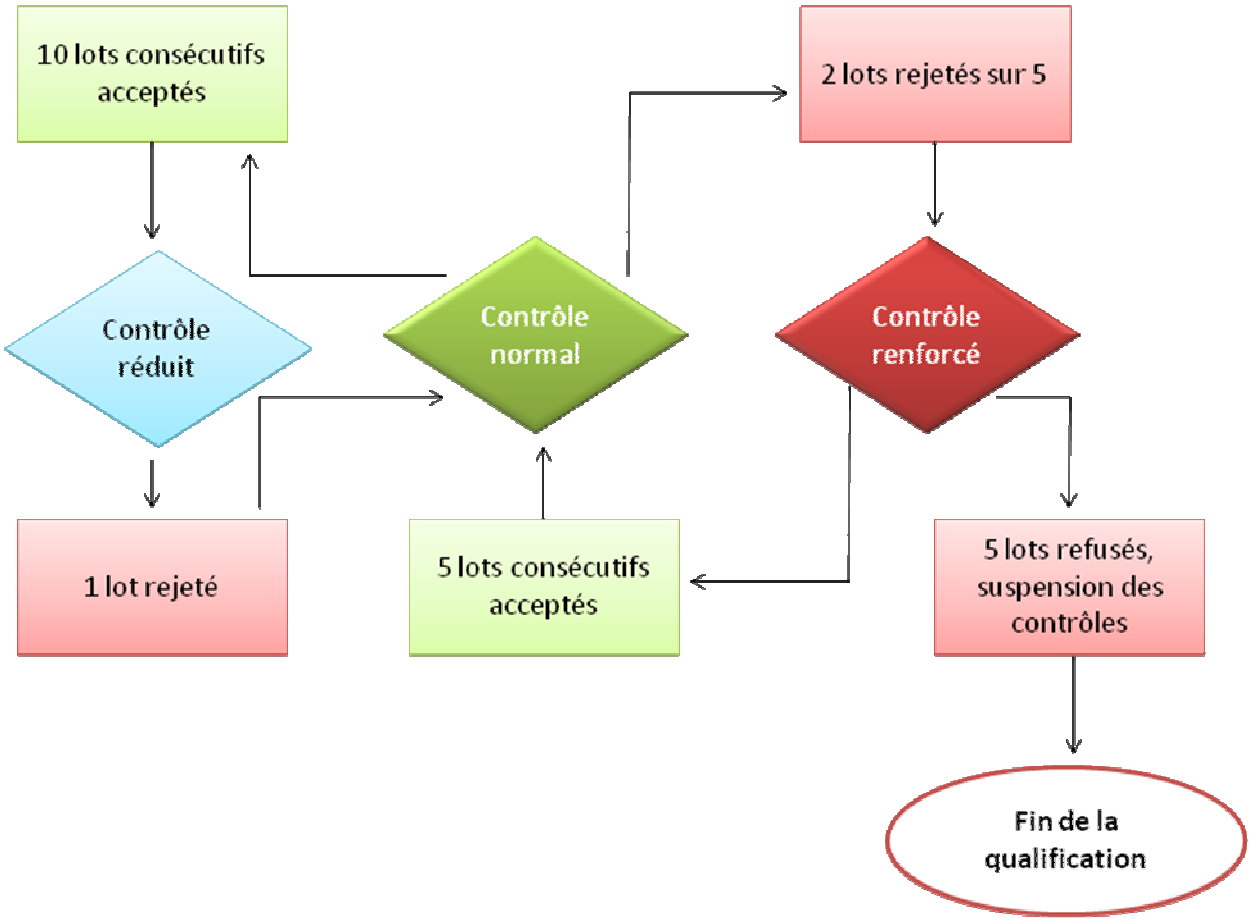


Figure 4 : Programme d'échantillonnage de la norme NF X 06-022

Lié au risque fournisseur, le contrôle commence par un contrôle normal et passe par le contrôle réduit ou renforcé selon le schéma de la norme. Un contrôle réduit diminue la taille de l'échantillon à contrôler ce qui diminue les coûts pour l'industrie pharmaceutique. Un contrôle renforcé augmente le risque fournisseur, le plus souvent en diminuant la valeur du critère d'acceptation et plus rarement en augmentant la taille de l'échantillon pour une valeur du critère d'acceptation identique à celui d'un contrôle normal.

5.3. Délégation de prélèvement

La délégation de prélèvement appelée aussi délégation d'échantillonnage désigne la délégation des prélèvements au fournisseur pour la réalisation des contrôles à réception et pour l'échantillothèque. La norme ISO 2859-1 :1989 sert de norme de référence pour réaliser l'échantillonnage.

L'annexe 8 des BPF Européennes préconise quelques recommandations pour l'analyse de risque liée à l'échantillonnage. Les recommandations sont les suivantes (25):

- « Représentativité de l'échantillon
- Formation des préleveurs : la formation initiale et continue des préleveurs est un point important car l'échantillonnage est une opération critique
- Procédure validée : identité et étiquetage
- Nature et statut du fournisseur avec ses connaissances des BPF
- Système Assurance Qualité du Fournisseur : revue qualité du système qualité du fournisseur avant de lui déléguer des prélèvements
- Conditions de production et de contrôle : un audit sur le site du fournisseur est réalisé pour vérifier ses locaux dont le laboratoire de contrôle
- Nature de la matière et sa destination : la nature du produit définit la criticité à prendre en compte lors de la délégation de prélèvement. »

La délégation de prélèvement permet une diminution importante du nombre d'échantillons et une diminution de la charge du service de Contrôle Qualité du site. En revanche, cette délégation a un coût et ne permet pas d'effectuer un contrôle aléatoire.

Un contrat entre les deux parties est établi et doit préciser les responsabilités concernant la réalisation des prélèvements. Les règles d'échantillonnage et conditions de réalisation des prélèvements doivent être clairement décrites dans ce contrat.

5.4. Délégation de contrôle

L'objectif des industries pharmaceutiques est de maîtriser la qualité des produits fournis par les fournisseurs tout en essayant de réduire au maximum les activités de contrôles à réception qui n'apportent aucune valeur ajoutée directe aux produits. Un système de délégation de contrôle est mis en place pour optimiser le processus de réception des produits (26).

La délégation de contrôle se définit comme l'acceptation par l'industrie pharmaceutique des produits reçus en se basant sur les résultats d'analyse du fournisseur. Ce dernier est donc en charge de l'ensemble des contrôles nécessaires pour attester de la conformité des produits. Ces contrôles ne sont plus réalisés systématiquement par l'industrie pharmaceutique mais à une fréquence déterminée pour maintenir un suivi régulier. Cette fréquence dépend également de la criticité du produit fourni.

La délégation de contrôle est donc une sous-traitance car le fournisseur livre son produit avec un certificat d'analyse qui traduit l'existence d'un contrôle qualité effectué au sein de son propre laboratoire ou sous-traité à un autre laboratoire. Le fournisseur s'engage à

respecter la monographie de contrôle décrite dans les Autorisations de Mise sur le Marché de l'industrie pharmaceutique.

Les bénéfices réalisés avec la délégation de contrôle sont importants (27). En effet, dans la délégation de contrôle l'industrie pharmaceutique arrête de contrôler de manière systématique les lots reçus et accepte les résultats du fournisseur. Cela a pour conséquences de raccourcir les délais de mise à disposition des produits pour la production, de diminuer les stocks et de diminuer les ressources humaines et économiques nécessaires aux contrôles. Du point de vue du fournisseur, la délégation de contrôle lui permet de se différencier des autres fournisseurs et de fidéliser son client.

Une délégation de contrôle est envisagée pour les produits dont le temps de contrôle est important, dont le coût attribué à ces contrôles est important ou pour les produits fréquents. Pour ces produits, avant de mettre en place une délégation de contrôle, le service Assurance Qualité du site effectue une revue qualité du fournisseur concerné. Durant cette revue, les différents évènements liés à ce fournisseur tels que les non-conformités ou les réclamations sont examinées pour que l'industrie pharmaceutique puisse avoir confiance en son fournisseur. Elle peut également réaliser un audit du fournisseur avant de mettre en place la délégation de contrôle. Si la revue qualité et l'audit sont satisfaisants, la délégation de contrôle est mise en place. La délégation de contrôle peut être totale et concerner tous les contrôles du produit ou elle peut être partielle et ne concerner uniquement certains contrôles identifiés. Le choix entre une délégation totale ou partielle se base sur les méthodes analytiques du fournisseur ou sur le souhait de l'industrie pharmaceutique de garder le contrôle d'un paramètre critique. Dans tous les cas, la délégation de contrôle fait l'objet d'un engagement contractuel entre les deux parties. Le contrat précise le référentiel qualité commun aux parties sur lequel se base le partenariat.

Cependant, la délégation de contrôle a ses limites. En effet, pour les matières premières à usage pharmaceutique l'industrie pharmaceutique a la possibilité de sous-traiter à son fournisseur tous les contrôles à l'exception des contrôles d'identification de la matière première (28).

De plus, la délégation de contrôle présente un risque plus grand pour l'industrie pharmaceutique qui ne réalise pas elle-même ses contrôles tout en restant responsable de la sous-traitance du contrôle. Pour palier ce risque, elle doit donc s'assurer de l'efficacité du système qualité de son fournisseur. Elle réalise ainsi périodiquement un audit de suivi pour

maintenir ou non la délégation de contrôle. Elle peut aussi décider à tout moment d'interrompre la délégation de contrôle si cela est nécessaire.

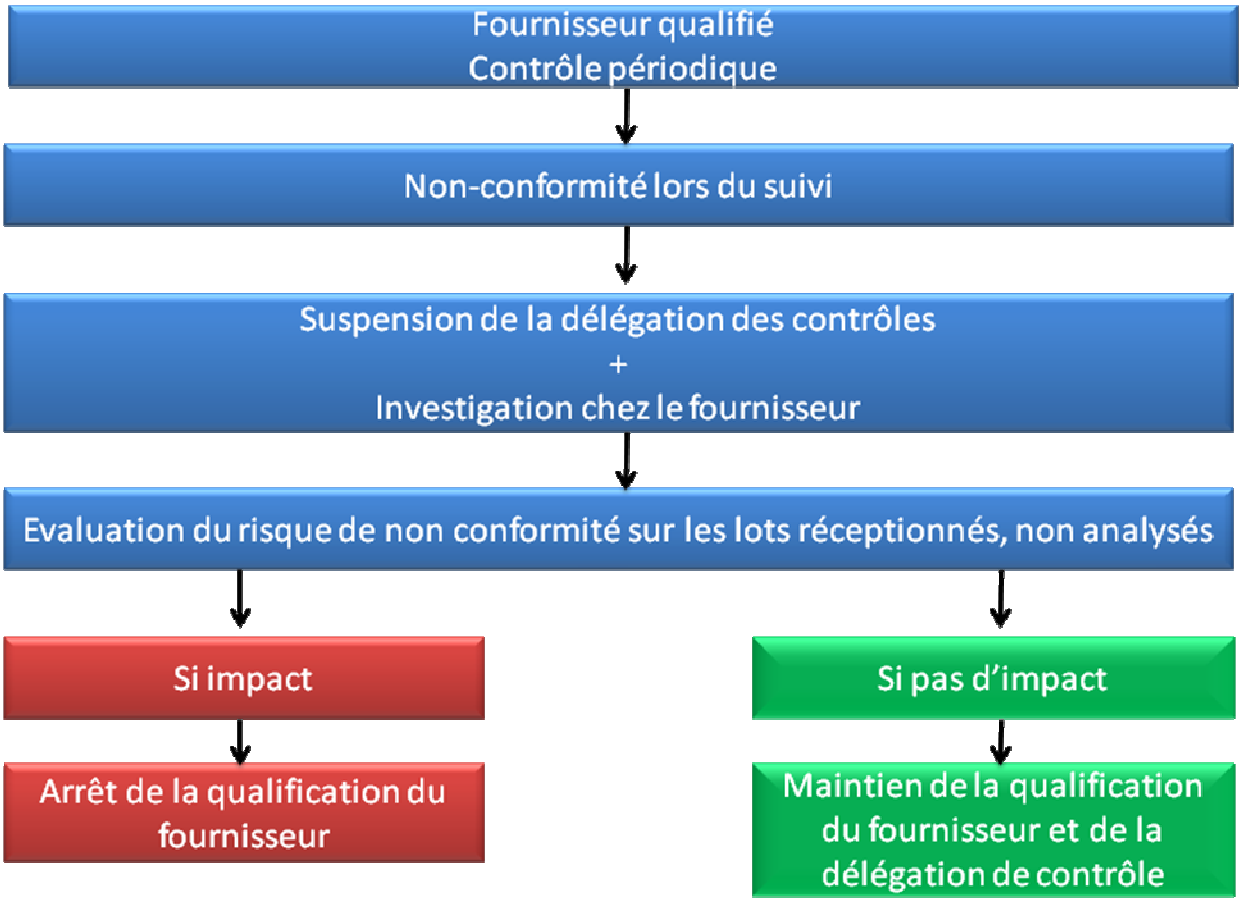


Figure 5 : Organigramme de décision

6. La documentation

6.1. La documentation fournisseur

6.1.1. Contrat commercial

6.1.1.1. Négociations préalables

Avant l'établissement du contrat en lui-même, des phases de négociation entre l'industrie pharmaceutique et le fournisseur peuvent avoir lieu.

Avant de proposer une négociation, l'industrie pharmaceutique recueille des informations sur le fournisseur, le produit, le service et le poids de l'achat à réaliser. Pour un fournisseur connu de l'entreprise, cette dernière dispose en amont de certains éléments sur ce dernier comme son marché, l'historique des achats précédents, les évaluations et les audits réalisés. Pour un nouveau fournisseur, les points principaux à analyser sont sa situation économique, son positionnement concurrentiel et ses moyens de production. Concernant le produit, il faut analyser les caractéristiques principales et les performances. Il convient aussi de connaître la part des achats de l'entreprise dans le chiffre d'affaires du fournisseur. Cela permettra d'évaluer le rapport de force et de s'en servir comme un levier.

Ensuite, il faut passer à la préparation technique du dossier qui consiste à déterminer les clauses à négocier et les objectifs à atteindre. L'industrie pharmaceutique doit identifier les clauses sur lesquelles elle peut faire des concessions au fournisseur. L'entreprise doit également préparer des arguments afin de convaincre le fournisseur d'améliorer son offre.

Lors de la négociation en elle- même, il existe plusieurs manières de procéder. Tout d'abord, l'industrie pharmaceutique peut choisir d'aborder la négociation en bloc en traitant toutes les clauses en même temps. Elle peut sinon choisir de négocier de façon séquentielle. Les clauses à négocier sont abordées les unes après les autres. Cette dernière approche est plus facile à maîtriser car l'industrie pharmaceutique ne passe à la clause suivante qu'après avoir atteint son objectif. Il est conseillé de commencer par les points les plus faciles et de finir par ceux susceptibles d'engendrer des difficultés.

Les négociations terminées laissent place au contrat commercial signé par les deux parties.

6.1.1.2. Contrat commercial

Un contrat d'achat est un contrat commercial qui précise par écrit les engagements de chacune des parties prenant part à l'échange. Il est établi lorsque tous les points ont fait l'objet d'une négociation et qu'une entente a été convenue. Il est souvent rédigé par le

service achat d'une industrie pharmaceutique. Il n'a de valeur juridique que s'il est signé par toutes les parties qu'il implique. D'un point de vue légal, le contrat d'achat n'est pas obligatoire. Un achat peut être réalisé sans qu'aucun contrat ne soit signé mais un contrat verbal est difficilement invocable au tribunal. En revanche, le contrat apporte la preuve qu'un accord a été trouvé. Il transcrit l'ensemble des engagements de chacune des parties. (17)

Le contrat comprend souvent les parties suivantes :

- Le nom des parties (client et fournisseur)
- Objet du contrat
- Durée de validité du contrat
- Quantité
- Prix et les conditions de paiement
- Délai de livraison et pénalités éventuelles en cas de retard de livraison
- Qualité :
  - ✓ Niveaux de qualité acceptable
  - ✓ Contrôles du produit (qualification, réception, contrôle fournisseur)
  - ✓ Gestion de la qualité en conception et développement
  - ✓ Gestion de la qualité en production
  - ✓ Certifications
- Conditions de transport : certains produits nécessitent des conditions de transport spécifiques. La température pendant le transport est une des conditions de transport qui doit etre maitrisée par exemple.

Le contrat formalisé inclut les dispositions prévues en cas de non respect du cahier des charges.

Le fournisseur a des obligations envers l'industriel :

- Obligation de délivrance : le fournisseur doit mettre matériellement le bien à la disposition de l'industriel
- Obligation de garantir la conformité : le produit acheté doit correspondre à celui décrit par le fournisseur et au cahier des charges

- Obligation de garantir les vices cachés : le fournisseur garantit le bien vendu contre les défauts qui n'auraient pas été décelés immédiatement et qui empêcheraient par la suite, une bonne utilisation du bien.

L'industriel a également des obligations envers le fournisseur :

- Obligation de paiement du prix : l'industriel s'engage à payer le prix fixé selon les modalités de paiements prévues
- Obligation de réceptionner les produits : l'industriel s'engage à réceptionner les produits commandés.

Le contrat peut comporter des clauses supplémentaires aux conditions générales. Par exemple, une clause pénale peut déterminer à l'avance la sanction pécuniaire applicable au cas où l'une des parties n'exécuterait pas ses obligations.

Le contrat doit être revu périodiquement et peut évoluer en fonction des résultats observés tout en conservant l'intérêt des deux parties.

6.1.2. Certificat ISO

Les organisations et les entreprises souhaitent souvent s'engager dans une démarche de certification aux normes ISO même si rien ne les y oblige. Si elles s'engagent dans ces démarches, c'est avant tout pour améliorer l'efficacité et la rentabilité de leurs activités. La certification ISO peut être une exigence contractuelle ou réglementaire et peut devenir un critère décisif pour les clients. En effet, elle garantit la mise en place d'un système qualité efficace qui rassure les clients.

L'organisme ISO n'assure pas la certification des entreprises. Ces dernières doivent choisir un des organismes de certification externes qui sont pour la plupart des organismes privés. Il existe une vingtaine d'organismes différents en France. Pour pouvoir certifier les entreprises, ils peuvent être accrédités par le COFRAC (Comité Français d'Accréditation) qui reconnait de manière formelle qu'un organisme de certification est compétent pour procéder à la certification. Cette accréditation n'est pas obligatoire mais est une preuve de confiance pour les entreprises qui souhaitent être certifiées.

Une fois choisi, l'organisme de certification propose à l'entreprise plusieurs auditeurs pour réaliser l'audit de certification. Ce dernier va vérifier la mise en place du système qualité de l'entreprise, la présence des documents obligatoires, la cartographie des processus et les indicateurs associés. Cette vérification peut conduire l'auditeur à noter des écarts classés en trois catégories. Il existe les non-conformités majeures, les non-conformités mineures et les

observations. Seules les non-conformités majeures peuvent empêcher l'obtention du certificat ISO.

Un certificat ISO est valable trois ans à partir de la date d'obtention. Durant ces trois années de validité du certificat, un audit de surveillance est effectué une fois par an par les auditeurs de l'organisme de certification afin de vérifier si le système qualité continue à être effectivement mis en œuvre, est bien maintenu et si des améliorations lui sont régulièrement apportées. Si ce n'est pas le cas, le certificat peut être retiré. Après trois ans, l'organisme certifié doit se soumettre à un audit de renouvellement de certification.

6.2. La documentation produit service

6.2.1. Les spécifications

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, les spécifications sont des documents qui décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

6.2.1.1. Monographies

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé utilisateurs de matières premières ou en charge des préparations pharmaceutiques.

La Pharmacopée définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

La Pharmacopée est constituée de différentes monographies. Chaque monographie est un ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique.

Une monographie se décompose en plusieurs parties pour une matière première (MP) et un article de conditionnement (AC) (21) :

- **Définition** : dénomination chimique de la matière ou composition du matériau pour un AC
- **Caractères** : aspect, couleur, odeur, solubilité

- **Identification** : examen approfondi pour vérifier l'identité de la MP. Il peut y avoir plusieurs identifications. La première série d'identification s'adresse aux industriels tandis que la deuxième série concerne les officines et les hôpitaux. Pour les AC, l'essai d'identification par une méthode physique et/ou chimique se fait sur un échantillon du matériau.
- **Essai** : vérification de la pureté pour une MP et différents essais existent en fonction des caractéristiques du matériau pour un AC
- **Dosage** : examen pour connaitre la teneur de substance active contenue dans la MP ou du composant principal pour un AC.

Si tous ces examens ont été réussis, il peut être attesté, que la MP ou l'AC a la qualité nécessaire.

Les monographies de la Pharmacopée européenne s'imposent pour tous les produits y figurant. Pour les autres produits, les monographies françaises s'imposent lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national. Lorsque la fabrication est effectuée dans un autre Etat membre, il est possible de faire référence à la pharmacopée de cet Etat. Lorsqu'une substance n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne, ni dans la Pharmacopée française, ni dans celle d'un autre Etat membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

6.2.1.2. Fiche de spécification

Pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis, des spécifications, doivent être établies. Ces dernières doivent être approuvées et datées.
Les spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement doivent comporter plusieurs éléments :

- La désignation du produit :

  - ✓ le nom
  - ✓ la référence éventuelle à une monographie de la pharmacopée

- ✓ le nom des fournisseurs agréés et, si possible, le producteur d'origine des produits ;

- Les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle

- Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation

- Les conditions et les précautions de stockage et de manipulation

- La durée maximale de stockage avant recontrôle.

Les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes.

L'établissement pharmaceutique doit s'assurer que tous les produits fabriqués et les articles qui lui sont livrés par répondent bien à leurs spécifications.

6.2.2. Certificat (alimentaire, BSE…)

Pour maitriser les fournisseurs, ces derniers s'engagent à fournir des certificats pour garantir la qualité de leurs produits.

6.2.2.1. Certificat BPF / GMP

Conformément à l'article 111 de la directive 2004/27/CE, un certificat BPF est délivré systématiquement au fabricant et/ou à l'importateur dans les 90 jours qui suivent une inspection si l'inspection aboutit à la conclusion que l'établissement respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication prévues par la législation. (29)

Le certificat BPF est un document rédigé en deux langues (français/anglais) certifiant que le fonctionnement de l'établissement pharmaceutique autorisé à la fabrication ou à l'importation de médicaments à usage humain ou de médicaments expérimentaux à usage humain, respecte les bonnes pratiques de fabrication européennes.

Le certificat BPF comprend deux parties.

La première partie, synthétique reprend :

- le nom de la société et l'adresse du siège social
- l'adresse de l'établissement pharmaceutique concerné
- la référence de l'autorisation d'ouverture de l'établissement et la date de la dernière inspection qui a permis de conclure à la conformité du fonctionnement de l'établissement aux bonnes pratiques de fabrication
- la date de validité du certificat correspondant à une durée de trois ans à compter du dernier jour d'inspection.

La deuxième partie correspond au champ d'inspection. Ce dernier peut différer du champ de l'autorisation d'ouverture. Le certificat BPF ne couvre que les parties qui ont été inspectées, le champ du certificat BPF est donc égal au champ de l'inspection.

Ce certificat est obligatoire pour les fournisseurs de matières premières à usage pharmaceutique. Il s'agit des fournisseurs d'excipients ou de principes actifs par exemple.

6.2.2.2. Certificat d'alimentarité

Le règlement CE n° 10/2011 de la commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires entre en vigueur. Dans le cas le médicament à usage humain est considéré comme une denrée alimentaire car il va être ingéré par l'Homme.

Dans le cadre de la production de matières plastiques destinées à entrer en contact avec les denrées alimentaires, il convient de mettre en place une démarche d'assurance qualité adaptée à la taille de l'entreprise.
Le choix de matières premières et d'additifs et colorants doivent être déclarés aptes au contact alimentaire par les fournisseurs.

Ces certificats d'alimentarité sont fournis principalement par les fournisseurs d'articles de conditionnement, d'ustensiles de prélèvement ou de contenants en contact direct avec le produit.

6.2.2.3. Certificat TSE /BSE

Suite à la « crise de la vache folle » en 1996, les fournisseurs doivent également fournir un certificat TSE / BSE (Transmissible Spongiform Encephalopathies / Bovine Spongiform Encephalopathies) pour certains produits. Ce certificat atteste de l'absence d'encéphalopathies spongiformes transmissibles pouvant être d'origine bovine dans les produits fournis.

Les encéphalopathies spongiformes sont les maladies à prion notamment à l'origine de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

6.3. Le cahier des charges

La notion de cahier des charges vient du secteur du bâtiment et se définit comme un document contractuel décrivant ce qui est attendu du maître d'œuvre par le maître

d'ouvrage. Dans cette définition, l'entreprise correspond au maître d'œuvre et le fournisseur au maître d'ouvrage.

Après avoir identifiés les besoins de l'industrie pharmaceutique, il faut les formaliser dans un cahier des charges.

Ce cahier des charges est rédigé en collaboration avec différents services d'une industrie pharmaceutique :

- L'Assurance Qualité : responsable de la rédaction de ce cahier des charges
- Les Affaires Réglementaires : garantes du respect des exigences réglementaires associées au produit
- Les services techniques : support technique si besoin pour l'élaboration du produit
- Le service des achats : qui est en contact direct avec les fournisseurs et en charge des négociations
- Le fournisseur : le fournisseur peut prendre part à la rédaction du cahier des charges

Le cahier des charges précise les résultats attendus et les exigences liées au produit.

Le cahier des charges sert lors de la phase de sélection du fournisseur. Après sa rédaction, il est soumis aux fournisseurs. Des échanges entre l'industrie pharmaceutique et les fournisseurs potentiels commencent. Les fournisseurs font le choix d'accepter ou non les spécifications de l'entreprise. Ils peuvent lui proposer d'autres solutions en argumentant leur choix. Ces négociations donnent lieu à la version finale du cahier des charges. Il s'agit de cette version qui est signée par les deux parties et fait foi en cas de litiges

Il existe deux types de cahiers des charges, le cahier des charges techniques et le cahier des charges fonctionnels. En fonction du type de produit acheté, le cahier des charges sera différent et sera plus technique que fonctionnel ou inversement.

6.3.1. Cahier des charges techniques

Le cahier des charges technique exprime les besoins de l'utilisateur en termes de caractéristiques techniques comme les dimensions, le type de matériaux ou des plans.

Ce type de cahier des charges est très pratique mais nécessite une grande connaissance du matériel voulu par l'entreprise. Cette dernière sait exactement ce qu'elle veut comme produit. Le fournisseur n'a pas d'autre alternative que de fournir ce que veut l'acheteur. (30)

6.3.2. Cahier des charges fonctionnels

Le cahier des charges fonctionnel exprime les besoins en décrivant la future utilisation du produit et ses fonctionnalités. Ce cahier des charges laisse plus de possibilités aux fournisseurs car le besoin est exprimé sous forme de résultat. Pour y répondre, le fournisseur est libre de proposer n'importe quel produit susceptible de répondre au besoin exprimé. (30)

6.3.3. Contrat qualité

Pour répondre aux besoins du service qualité, un contrat qualité peut être élaboré entre l'établissement pharmaceutique et ses fournisseurs. Ce contrat vient compléter le contrat commercial en reprenant la partie qualité du contrat et s'intègre dans le cahier des charges ou en annexe de ce dernier.

Le contrat qualité est spécifique à chaque entreprise car chacune a ses exigences. Cependant, des notions se retrouvent dans la plupart des contrats.

Systématiquement, une partie sur le système qualité du fournisseur est présente. Ce dernier s'engage à le maintenir et à l'améliorer en continu. Ce système qualité peut être conforme à différents référentiels que le contrat précise.

Le contrat s'assure également du système de gestion qualité des sous-traitants du fournisseur. En effet, le fournisseur doit mettre en place des actions adaptées pour s'assurer de la qualité des produits approvisionnés.

Le fournisseur s'engage à accepter les audits de son client à savoir l'établissement pharmaceutique dans ce cas là. Ces audits vont permettre de vérifier le système qualité mis en place chez le fournisseur.

Il s'engage également à informer son client en cas de changement ayant un impact sur le produit fourni. Ce changement peut être un changement de site de fabrication, un changement de sous-traitant ou un changement d'équipement par exemple.

Le produit fourni doit répondre aux exigences et aux spécifications du client. Le fournisseur assure la traçabilité de ses produits ce qui permet en cas de non-conformité d'isoler le ou les produit(s) impacté(s). En cas de non-conformité détectée chez le client, le fournisseur s'engage à mettre en place un plan d'actions correctives et préventives pour y remédier.

6.4. Maîtrise

6.4.1. Procédure

Selon la norme ISO 9000, une procédure est une manière spécifiée d'effectuer une activité ou un processus. Il s'agit d'un document décrivant pour un sujet donné, la façon de procéder pour atteindre les objectifs visés et permettant de répondre aux questions suivantes :

- Qui
- Quoi
- Où
- Quand
- Comment.

Pour formaliser la maitrise des fournisseurs, il convient de mettre en place des procédures qui répondent à ces questions.

- Qui : quelles sont les responsabilités dans la maitrise des fournisseurs dans l'entreprise ? Par exemple, qui est responsable de la sélection ou de l'approbation des fournisseurs ?
- Quoi : quel est le périmètre de la procédure ? Les fournisseurs d'articles de conditionnement sont-ils concernés par cette procédure par exemple.
- Où : définit le périmètre géographique d'application de la procédure. La procédure de maitrise des fournisseurs s'applique t-elle à un ou plusieurs sites par exemple.
- Quand : quand la procédure s'applique dans le processus. Il est important de définir les différentes étapes du processus et de les retrouver à travers les procédures de maitrise des fournisseurs.
- Comment : quelles sont les dispositions à suivre, quels sont les moyens utilisés pour maitriser les fournisseurs. L'évaluation des fournisseurs nécessite un audit ou un questionnaire qualité par exemple.

Toutes ces questions trouvent des réponses dans les procédures. Ces dernières font foi en cas d'audit ou d'inspection des autorités compétentes. Elles doivent garantir la maitrise des fournisseurs et doivent être appliquées. Elles doivent rester adaptées à chaque entreprise et sont mises à jour régulièrement.

Les procédures peuvent être accompagnées de logigrammes qui sont des représentations graphiques du déroulement de la procédure.

Sur un site de production pharmaceutique, plusieurs procédures sont nécessaires pour formaliser entièrement de la maitrise de l'ensemble des fournisseurs. Plusieurs découpages sont possibles :

- Découpage selon les différentes étapes du processus de maitrise des fournisseurs : sélection, approbation, suivi et évaluation des fournisseurs
- Découpage selon le type de fournisseurs : fournisseurs de matières premières, d'articles de conditionnement, d'ustensiles, des sous-traitants.

6.4.2. Liste des fournisseurs

L'ensemble des fournisseurs approuvés et des fournisseurs qualifiés sont répertoriés sur une liste respectivement nommée « Liste des fournisseurs approuvés » et « Liste des fournisseurs qualifiés ». Ces listes sont mises à jour régulièrement par le service Assurance Qualité. De plus, elles font parties des documents demandés lors des audits par les autorités compétentes.

6.4.3. Base de données

L'industrie pharmaceutique recueille un grand nombre d'informations sur son fournisseur. Elle doit mettre en place un système de classement lui permettant d'exploiter ces informations et peut utiliser pour cela des bases de données. Ces dernières permettent de classer une nouvelle information sur un fournisseur et de retrouver une information recherchée. Pour pouvoir exploiter ces bases de données, il est nécessaire qu'elles soient mises à jour régulièrement.

Une base de données peut lister tous les fournisseurs de l'organisme. Cependant lorsque le nombre de fournisseurs devient important, il est possible de créer une base de données en fonction du type de produit fournis. Pour une industrie pharmaceutique, une base de données pour les fournisseurs de matières premières et une autre pour ceux d'articles de conditionnement peuvent exister.

Ces bases de données permettent de rassembler en un seul fichier les données du fournisseur notamment concernant son évaluation qualité. Des informations sur la date du dernier audit ou questionnaire peuvent être renseignées dans la base.

6.4.4. Veille réglementaire et référentiel

L'information et la documentation réglementaire sont essentielles dans une entreprise. Depuis toujours, les entreprises ont fait plus ou moins de la veille réglementaire tout comme la Qualité. Aujourd'hui, le processus de veille réglementaire est cependant beaucoup plus formalisé.

La veille réglementaire est une activité qui consiste à identifier parmi la production législative (nationale, européenne, internationale) les nouveaux textes qui sont applicables à l'entreprise, et de définir les actions nécessaires à mettre en place pour se conformer à ces nouvelles exigences. Cette veille réglementaire est souvent assurée par le service des affaires réglementaires dans une industrie pharmaceutique.

Cette veille réglementaire fait partie de la veille stratégique qui se définit comme une surveillance globale de l'environnement de l'entreprise afin de collecter des informations intéressantes pour l'entreprise. Ces informations sont des informations stratégiques contenant des éléments susceptibles de contribuer à la définition, la modification ou à la remise en cause de la stratégie de l'organisme.

Il est possible d'identifier plusieurs étapes dans la réalisation de la veille réglementaire :

- Identifier les sources d'informations
- Repérer les informations intéressantes
- Analyser ces informations
- Valider les bonnes informations
- Diffuser les informations.

Il existe différentes manières d'organiser la veille dans une entreprise, la veille passive et la veille active. La veille passive est une veille programmée qui se réalise au jour le jour tandis que la veille active correspond à une réaction face à un besoin. Dans ce cas, personne n'est en charge de la veille jusqu'à l'apparition d'un besoin qui conduit à la mise en place d'une veille active.

La réalisation de la veille réglementaire peut se faire en lisant les journaux officiels (JO), s'abonnant à des sources documentaires spécialisées, ou en faisant appel à un prestataire spécialisé dans la veille règlementaire.

Afin d'évaluer l'efficacité de la veille réglementaire, des indicateurs peuvent être mis en place. Ainsi, le nombre de textes reçus, le nombre de textes applicables, le nombre de textes en cours de traitement et le nombre de textes de l'entreprise conformes peuvent servir d'indicateurs.

TROISIEME PARTIE : APPLICATION CHEZ UN SOUS TRAITANT PHARMACEUTIQUE

1. Contexte

Cette troisième partie sera consacrée à l'application concrète de la maîtrise des fournisseurs chez un sous-traitant de l'industrie pharmaceutique. Dans le cadre de mon stage de fin d'études, j'ai eu pour mission d'optimiser le processus « Maîtriser les fournisseurs » de ce sous-traitant.

1.1. Présentation de l'entreprise

L'entreprise qui m'a accueilli durant mon stage appartient à un groupe pharmaceutique canadien fondé en 1974. Ce groupe est constitué de douze sites de production et onze centres de développement répartis essentiellement en Europe et en Amérique du Nord. Il propose ses services relatifs au développement et à la fabrication de produits thérapeutiques aux industries pharmaceutiques et biotechnologiques.

Le groupe compte un site en France à Bourgoin-Jallieu dans l'Isère (38).

L'entreprise est un établissement pharmaceutique certifié ISO 9001 depuis 1995 pour les activités de « Fournisseur de solutions et de services relatifs à la production et au développement de produits pharmaceutiques ».

Ce site regroupe les activités de développement et de fabrication pour les formes non stériles comme des gélules, des comprimés pelliculés, des sirops et des suspensions.

1.2. L'organisation du service Assurance Qualité du site

Le service Assurance Qualité définit la politique qualité, garantit la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication et à la norme ISO 9001. Il est divisé en trois parties :

- ✓ **Assurance Qualité Validation** : prend en charge la validation des procédés de fabrication, de conditionnement et de nettoyage des équipements. Elle est aussi responsable de l'approbation des qualifications d'équipements.
- ✓ **Assurance Qualité Produit** : assure la libération des produits finis, la gestion des réclamations et déviations qualité, la réalisation des revues annuelles de produit.

- ✓ **Assurance Qualité *Compliance*** : gère la documentation qualité, les actions correctives et préventives et les audits internes et externes. Elle coordonne la maîtrise des changements et des fournisseurs.

J'ai intégré la partie Assurance Qualité Compliance pendant mes six mois de stage.

1.3. Le système Qualité du site

Le département Qualité a pour mission d'assurer la conformité aux référentiels pharmaceutiques, à l'ISO 9001 et de satisfaire les exigences clients. Pour y parvenir, il a mis en place une organisation en processus. Le site compte dix processus du site répartis en trois catégories :

- Processus de pilotage :
  - ✓ **Piloter la performance** : a pour objectif de conduire l'organisation du groupe afin de satisfaire les clients, les employés, les actionnaires et les fournisseurs.

- Processus de réalisation :
  - ✓ **Transférer** : consiste à définir les spécifications du projet, à adapter les procédés et les méthodes du client dans l'entreprise et s'assurer qu'ils permettent d'atteindre les résultats attendus puis à valider les procédés sur des lots industriels.

  - ✓ **Développer :** a pour objectif de développer des formes orales non stériles et fabriquer des médicaments pour essais cliniques.

  - ✓ **Réaliser les produits** : revient à traiter la demande du client, planifier la production, réaliser les approvisionnements, réceptionner et stocker les produits, contrôler les composants, fabriquer, contrôler et libérer les produits avant de les expédier. Ce processus a pour objectif de mettre à disposition du client des produits conformes.

- Processus support :
  - ✓ **Assurer la conformité aux référentiels Qualité** : fournit un système qualité traduisant les exigences BPF, GMP européennes, ISO 9001 et les exigences clients et en assurer la maîtrise. Ce processus regroupe la validation, la gestion de la documentation, la maîtrise des fournisseurs, la maîtrise des

changements pharmaceutiques, la conduite d'un contrôle de stabilité, la veille et la conformité réglementaire.

- ✓ **Prévenir et maîtriser les risques EHS (Environnement Hygiène et Sécurité) :** analyse les risques liés à l'Environnement, l'Hygiène et la Sécurité. Ce processus a pour mission de conseiller au niveau de la prévention et la protection des personnes et de l'environnement.

- ✓ **Manager les outils de production et de contrôle :** comprend la conduite des projets et la maintenance des équipements et des infrastructures.

- ✓ **Manager la relation fournisseur :** consiste à sélectionner les fournisseurs, négocier, passer un contrat et réaliser une veille.

- ✓ **Manager les ressources humaines :** met à disposition du personnel qualifié en recrutant, en assurant la gestion administrative, en formant et en développant les compétences.

- ✓ **Manager les données et les informations :** gère les projets de mise en place de systèmes, assure la sécurité physique et logique des systèmes, assure le dépannage des systèmes, valide et maîtrise les changements.

Ma mission s'intègre dans le processus « Assurer la conformité aux référentiels Qualité » et fait plus précisément partie du sous-processus « Maîtriser les fournisseurs ».

2. Le cycle de vie dans la gestion des fournisseurs : cas des fournisseurs de production

2.1. Définition des fournisseurs de production

Un fournisseur est entité qui vend et distribue les composants, qu'il soit le fabricant ou non. Un fournisseur de production est un fournisseur dont les produits fournis sont intégrés dans une nomenclature de production. Ce sont les fournisseurs de matières premières et d'articles de conditionnement.

L'entreprise distingue deux phases de qualification (approbation et certification) et trois statuts de qualification pour ses fournisseurs. La notion de qualification dans l'entreprise n'a

pas le même sens que celui employé dans le processus de maîtrise documentaire de la seconde partie de l'ouvrage. Il a un sens plus large dans l'entreprise et englobe les étapes d'approbation et de certification. La certification équivaut à la qualification vue dans la seconde partie et sera utilisée comme telle dans la suite de l'ouvrage.

- **Fournisseur potentiel** : fournisseur utilisé pour des essais uniquement et qui peut suivre une démarche d'approbation en cas d'utilisation en routine
- **Fournisseur approuvé** : fournisseur dont les données techniques, logistiques et qualité sont satisfaisantes pour une utilisation en routine
- **Fournisseur certifié** : fournisseur approuvé pour lequel une délégation partielle ou totale des prélèvements et/ou de contrôles des composants a été mise en place.

2.2. Sélection d'un fournisseur

La priorité est donnée aux fournisseurs :

- connus et/ou approuvés par l'entreprise ou un autre site du groupe,
- européens pour des critères de coût, délais, qualité et de facilité d'audit et communication,
- certifiés ISO 9001,
- respectant l'IPEC pour les fournisseurs d'excipients,
- certifiés ISO 15 378 pour les fournisseurs d'articles de conditionnement primaire.

Dans la mesure du possible, l'achat en direct chez le fabricant est privilégié.

Les fournisseurs de composants de production sont sélectionnés en collaboration avec le client et en conformité avec le dossier d'AMM, si le dossier en fait mention.

La sélection d'un nouveau fournisseur est sous la responsabilité du service Achats de production. Dans le cas d'un transfert, il peut être proposé d'utiliser le fournisseur approuvé du client, ou un fournisseur approuvé par l'entreprise.

2.3. Approbation d'un fournisseur

L'approbation consiste à valider l'aptitude d'un fournisseur à fournir en routine et de manière fiable une matière première ou un article de conditionnement conforme aux spécifications définies et dans des conditions de prix et de délai compatibles avec les exigences.

L'approbation est nécessaire pour l'utilisation du composant dans des lots GMP.

L'approbation des fournisseurs de production est spécifique à un site de fabrication donné.

Le processus d'approbation est engagé dans les cas suivants :

- Approvisionnement d'un composant connu chez un nouveau fournisseur
- Approvisionnement d'un nouveau composant chez un fournisseur connu (après évaluation de l'audit/questionnaire et du contrat)
- Approvisionnement d'un nouveau composant chez un nouveau fournisseur
- Changement de site de fabrication.

L'approbation initiale d'un fournisseur de principe actif nécessite un audit sur site. Il vise à connaître les dispositifs de gestion de la qualité propres à un fournisseur pour un site de fabrication donné, et de rendre compte de sa capacité à assurer la qualité des produits/services en fonction de l'Accord Logistique et Commercial ou contrat en place, des spécifications en vigueur et des référentiels applicables.

Concernant les fournisseurs d'excipients ou d'articles de conditionnement primaire, l'approbation initiale de ses fournisseurs requiert un audit ou un questionnaire selon une évaluation. Cette évaluation est une étude d'impact en cas d'introduction d'un nouveau produit sur le site.

Le questionnaire BPF est une série de questions spécifiques élaboré dans l'objectif de connaitre et évaluer les systèmes et les pratiques qualités du fournisseur pour un site et un type de produit/service donné.

L'approbation est limitée dans le temps : si le fournisseur n'est pas utilisé pendant trois années consécutives, il n'est plus approuvé.

Une vérification annuelle de la validité est faite lors de l'évaluation des fournisseurs.

L'approbation peut-être remise en cause suite à tout élément impactant la confiance de l'entreprise dans la capacité du fournisseur à fournir de manière fiable le composant donné conforme aux spécifications (ex : audit, problèmes qualité récurrents...).

L'approbation peut-être supprimée ou sa validité réduite pour tenir compte du temps nécessaire pour trouver une solution alternative. Dans ce cas, d'éventuelles actions pour réduire le risque peuvent être mises en place (ex : contrôles renforcés à réception…).

2.4. Requalification des fournisseurs

Périodiquement, l'approbation des fournisseurs est réévaluée à travers l'évaluation annuelle, l'envoi d'un questionnaire ou un audit sur site. En fonction des résultats obtenus, l'approbation des fournisseurs sera ou non maintenue.

2.4.1. Evaluation annuelle

Une évaluation des fournisseurs de production est conduite annuellement à partir de tous les éléments comme les déviations ou les changements permettant d'évaluer leur capacité à fournir de manière fiable un ou des composants conformes aux spécifications établies.

L'évaluation annuelle repose sur plusieurs critères :

- Criticité des composants vis-à-vis de leur utilisation en production : prise en compte du type de matière première/article de conditionnement
- Occurrence des non-conformités : prise en compte de la gravité des déviations et de leur fréquence
- Détectabilité des non-conformités : prise en compte de l'existence ou non de délégation de prélèvements et/ou de contrôles
- Connaissance du fournisseur par l'entreprise : prise en compte de l'historique des audits et/ou questionnaires : nombre, dates (respect de la fréquence requise), conclusion. Les audits réalisés par d'autres sites du groupe ou des clients sont pris en compte dans la mesure où les résultats d'audit sont connus.
- Importance stratégique du produit/service et/ou du fournisseur
- Dernière évaluation et actions définies
- Problèmes rencontrés sur un produit/service
- Changement impactant le fournisseur ou le composant (site de production, spécifications…)
- Volonté du site ou du groupe de mise en place d'une délégation de contrôle ou de prélèvement
- Date de fin de l'approvisionnement ou d'utilisation du composant
- Tout autre élément jugé important par un département du site.

Si l'évaluation annuelle se montre satisfaisante, la qualification du fournisseur est prolongée. En revanche, si l'évaluation n'est pas concluante, la qualification du fournisseur peut être remise en cause.

Cette évaluation annuelle permet également d'établir le programme d'audits et l'envoi des questionnaires. Selon le fournisseur, un questionnaire ou un audit sera nécessaire.

2.4.2. Questionnaire

Il existe différents modèles de questionnaires à destination des fournisseurs de composants de production selon :

- Le type de produits (matière première ou article de conditionnement)
- La langue du site de fabrication (versions en français et en anglais).
- Un format allégé est disponible pour les fournisseurs déjà audités ou dont l'évaluation est satisfaisante ; un format complet est utilisable pour les autres cas.

Le choix du questionnaire à envoyer est défini par l'Assurance Qualité.

L'envoi et l'évaluation des questionnaires sont sous la responsabilité du département Qualité.

L'évaluation des questionnaires permet de déterminer si le système qualité en place chez le fournisseur est suffisant pour assurer la qualité des produits selon les référentiels applicables. L'évaluation du questionnaire permet ainsi la prolongation ou la suspension du statut approuvé ou certifié du fournisseur. Elle détermine également le besoin d'un audit sur site.

2.4.3. Audit

2.4.3.1. Audit de suivi

L'audit de suivi correspond à une vérification périodique de l'application des dispositions contractuelles retenues à la suite de l'audit d'évaluation débouchant, le cas échéant, sur la prise de mesures complémentaires.

Cet audit est mené dans le cas de fournisseur déjà approuvé ou certifié.

2.4.3.2. Audit de sujet spécifique / pour cause

Cet audit s'intéresse à un produit particulier de la gamme du fournisseur ou à un process de ce fournisseur. Il complète généralement un audit d'évaluation ou de suivi.

Cet audit peut être pratiqué par exemple en cas de problème qualité (pour cause) rencontré avec un produit/service, pour certification ou suite à un changement (sujet spécifique).

2.5. Le processus de certification

Le processus de certification s'applique aux quatre cas ci-dessous :

- **Contrôle réduit** (***Reduced Testing***)

L'entreprise délègue tout ou partie des contrôles au fournisseur et réalise périodiquement un double contrôle sur les tests délégués afin de s'assurer de l'absence de dérive. Les tests d'identité et les tests jugés critiques ne peuvent être délégués au fournisseur. Sur les autres tests, l'entreprise reprend les résultats du fournisseur.

- **Délégation de contrôle (*Testing delegation*)**

L'entreprise délègue la réalisation de certains contrôles au fournisseur et reprend ses résultats sans réaliser de double contrôle périodique.

Les tests critiques (notamment les tests d'identité des matières premières) ne peuvent pas être délégués. Seuls les tests réalisés par le fournisseur sur chaque lot de matière première peuvent être délégués.

Ce cas s'applique notamment aux matières sous la responsabilité du client pour lesquelles la responsabilité des contrôles est décrite dans le contrat avec le client.

La délégation de contrôle ne peut être mise en place lorsque le fournisseur est un distributeur ayant des activités de reconditionnement y compris s'il procède aux contrôles analytiques.

- **Prélèvement/échantillonnage réduit (*Reduced Sampling*)**

L'entreprise ne prélève pas tous les contenants d'un lot à réception mais une fraction représentative : un contenant par palette (ou $\sqrt{(n + 1)}$ lorsqu'un contrôle microbiologique est requis).

L'entreprise s'assure de l'identité de chaque contenant de matière par contrôle visuel de l'étiquetage.

- **Délégation des prélèvements/échantillonnage (*Sampling delegation*)**

L'entreprise délègue au fournisseur les prélèvements pour réalisation des contrôles à réception et pour la médicathèque. Cette délégation est exceptionnelle, elle est mise en place dans les cas suivants :

- ✓ composant présentant une dangerosité particulière par exemple pour une matière première hautement active ou explosive

- ✓ lorsque l'entreprise ne peut réaliser un échantillonnage représentatif de l'ensemble du lot, par exemple un article de conditionnement en bobine.

Les fournisseurs candidats à la certification seront obligatoirement des fabricants situés sur le territoire européen, Etats-Unis ou Japon ou dans un pays pour lequel un accord de reconnaissance mutuelle est en vigueur.

2.5.1. Sélection des candidats à la certification

Les candidats potentiels pour la certification répondent aux critères suivants :

- Volumes d'approvisionnement du composant et fréquence de réception
- Temps d'analyse
- Délai d'analyse
- Coût des analyses externalisées
- Condition supplémentaire pour le prélèvement réduit des matières premières : matière première provenant d'un fabricant ne produisant que cette matière première ou matière première provenant d'un fabricant dont l'expérience a montré la fiabilité (qui dans ce cas peut être multi-produit). (6)

2.5.2. Evaluation qualité

Une évaluation qualité est menée sur les plusieurs points.

Données liées au composant:

- Nature du composant et son utilisation (type d'excipient, nombre de produits pour lequel il est utilisé)
- Anomalies qualités observées sur le composant :
  - ✓ nombre de déviations à réception, de déviations analytiques, de problèmes rencontrés en production, de réclamations client dont la cause racine est imputée au composant considéré
  - ✓ gravité
  - ✓ pertinence et efficacité des actions correctives et préventives mises en place par le fournisseur
- Conformité du statut sécurité sanitaire (disponibilité des déclarations TSE/BSE par exemple)
- Spécifications approuvées par le fournisseur

Données liées au fournisseur:

- Certification du fabricant par des organismes extérieurs comme la norme ISO 9001ou IPEC
- Inspections par des autorités réglementaires
- Expérience avec le fournisseur : respect des exigences qualité contractuelles, qualité des réponses aux réclamations ou communication des changements par exemple
- Qualité du certificat d'analyse du fournisseur (précision des données)
- Contrat revu
- Score d'évaluation périodique
- Audit GMP du site fabricant datant de moins de deux ans sans point d'observation critique ouvert et après acceptation du plan d'action du fournisseur.

2.5.3. Déroulement du projet

La procédure relative à la certification des fournisseurs a été mise à jour lors de mon stage.

2.5.3.1. Création des définitions de la procédure

La première étape lors de la révision d'une procédure est de bien identifier le champ d'application de cette procédure et de définir les termes liés à cette procédure. Le processus de certification des fournisseurs de matières premières et articles de conditionnement s'applique à quatre cas différents :

- Contrôle réduit
- Délégation de contrôle
- Prélèvement / échantillonnage réduit
- Délégation des prélèvements /échantillonnage

Ces quatre cas sont relativement proches tout en présentant des particularités. Il est donc facile de les confondre. Afin d'obtenir une définition correcte et d'éclaircir ces notions une réunion avec la chef d'équipe du développement analytique a été organisée. Cette réunion a permis de clarifier les définitions et de distinguer chaque cas. En résumé, ces notions peuvent se définir de la manière suivante :

- **Contrôle réduit** (*Reduced Testing*): l'entreprise délègue tout ou partie des contrôles au fournisseur et réalise périodiquement un double contrôle
- **Délégation de contrôle** (*Testing Delegation*): l'entreprise délègue tout ou partie des contrôles au fournisseur et reprend ses résultats sans réaliser de double contrôle périodique

- **Prélèvement / échantillonnage réduit** (*Reduced Sampling*) : l'entreprise ne prélève pas tous les contenants d'un lot à réception mais une fraction représentative seulement
- **Délégation des prélèvements /échantillonnage** (*Sampling delegation*): l'entreprise délègue au fournisseur les prélèvements pour la réalisation des contrôles à réception et pour la médicathèque.

2.5.3.2. Révision du logigramme de la procédure

Le contenu de la procédure a été entièrement revu. Certains éléments devenus obsolètes ont été supprimés et d'autres ont été ajoutés. Ces modifications ont entrainé la modification du logigramme décrivant le processus de certification. Une nouvelle version de ce logigramme a été proposée. En révisant le processus de certification des fournisseurs, il est apparu nécessaire de lister les fournisseurs certifiés du site. Cf. Annexe 2

2.5.3.3. Création de listes gérées

Nous avons décidé de formaliser la liste des fournisseurs certifiés du site sous forme de listes gérées. Une liste gérée est une liste de données approuvée par l'Assurance Qualité. Une liste pour les fournisseurs de matière première certifiés a été préparée et une autre pour les fournisseurs d'article de conditionnement certifiés. Le responsable Assurance Qualité a ensuite approuvé les deux listes. Ces deux listes gérées apparaissent sur le logigramme respectivement avec les codes L_007_QDI et L_008_QDI.

2.5.3.4. Création de formulaires

Pour les cas de délégation de contrôle ou de prélèvement, il n'existait pas d'enregistrement (formulaire) avant la révision de cette procédure. Nous avons donc décidé d'en créer un en se basant sur la procédure et des modifications nouvellement apportées. Ce formulaire porte le code F_025_QDI sur le logigramme.

De même, il n'existait pas d'enregistrement lors de la revue périodique des fournisseurs certifiés. J'ai donc crée un nouveau formulaire pour statuer sur la prolongation de la certification ou l'annulation de la certification des fournisseurs. Ce formulaire pour la maintenance de la certification porte le code F_023_QDI sur le logigramme.

Il existait deux formulaires concernant le contrôle réduit et le prélèvement qui ont été mis à jour pour être en conformité avec la nouvelle version de la procédure.

2.5.3.5. Cas particulier pour les principes actifs

Le client a la responsabilité du principe actif et peut déléguer des prélèvements à ses fournisseurs. Pour ces fournisseurs non maîtrisés directement par l'entreprise, nous avons décidé de créer un document à envoyer aux clients dans lesquels ils s'engagent et assurent la maîtrise de leur fournisseur auquel ils ont délégué des prélèvements. Ce document a été crée en collaboration avec le Responsable des Affaires Réglementaires et figure en annexe de la procédure révisée. Ce document a été intégré à la liste des modèles du site. Un modèle étant une trame pour l'élaboration de documents contenant les informations minimales requises et indiquant la mise en page de base.

2.6. Optimisation du suivi des fournisseurs de production

2.6.1. Contexte et objectifs du projet

L'entreprise que j'ai intégré pour mon stage se prépare à l'inspection FDA donc ma mission d'optimisation du suivi des fournisseurs de production s'inscrit dans le cadre de cette préparation. De plus, cette mission a également pour objectifs de répondre à des actions correctives.

2.6.2. Déroulement du projet

Afin d'optimiser le suivi des fournisseurs de production, nous avons divisé cette mission en plusieurs « sous-missions » que nous développerons successivement.

2.6.2.1. Amélioration de la connaissance des projets

L'entreprise est en charge de la fabrication ou du développement de produits thérapeutiques. Un projet correspond à un produit thérapeutique fabriqué ou développé par le site. Il existe donc des projets commerciaux pour les produits thérapeutiques fabriqués sur le site et des projets PDS (*Pharmaceutical Development Service*) pour les produits thérapeutiques développés par l'entreprise.

Le PDS, service de développement du site, est actuellement en plein essor et est en charge du développement de plus en plus de potentiels produits thérapeutiques. Le nombre de projets augmentant, il devient difficile pour les autres services comme l'Assurance Qualité d'obtenir les informations sur ces projets.

Cette sous-mission m'a permis de connaitre les informations sur les différents projets pour pouvoir ensuite maîtriser les fournisseurs associés à ce projet.

a) Etat des lieux

Pour cette sous-mission, l'état des lieux a consisté à lister toutes les informations manquantes pour les projets. L'Assurance Qualité *Compliance* possédait un tableau avec des informations générales sur les projets du type :

- ✓ Code du projet
- ✓ Nom du produit
- ✓ Nom du client
- ✓ Principe actif
- ✓ Catégorie du produit
- ✓ Formes pharmaceutiques
- ✓ Interlocuteur
- ✓ Usage
- ✓ Marché
- ✓ Type : commercial ou PDS
- ✓ Equipement utilisé
- ✓ Statut du contrat
- ✓ Délais

Les informations relatives aux fournisseurs de ces projets étaient également incomplètes ou manquantes. Ce manque d'informations est dû au fait que plusieurs projets ont démarré en même temps ce qui a rendu difficile l'obtention d'informations sur ces nouveaux projets et leurs fournisseurs.

Dans ce contexte, chaque responsable de service a crée son propre tableau sur les nouveaux projets avec les informations utiles à son service. L'Assurance Qualité Validation avait donc un tableau similaire à celui de l'Assurance Qualité *Compliance*. Grâce au tableau du service de la validation, nous avons obtenu certaines informations manquantes dans le notre et cela nous a permis de recouper des informations.

Des informations sont néanmoins restées manquantes donc nous avons planifié des réunions avec le référent des achats de production ainsi qu'avec les chefs de projet.

b) Recueil d'informations sur les projets

Afin de recueillir les informations manquantes nous nous sommes adressés à trois interlocuteurs différents.

Une première réunion avec le chef de projet PDS et une seconde avec le chef de projet commercial ont été planifiées. Chacun a pu nous aider à compléter les informations

manquantes sur leurs projets respectifs. Ces deux réunions nous ont donné les informations d'ordre général sur les projets.

Nous avons ensuite rencontré à deux reprises le référent des achats de production. Ce dernier est en contact avec les fournisseurs donc il s'agit de la personne la mieux placée pour nous donner les informations manquantes concernant les fournisseurs des projets. Chaque produit thérapeutique est composé de plusieurs matières premières et articles de conditionnement. Nous avons ainsi pu obtenir le nom des fournisseurs, des distributeurs le cas échéant et des lieux de fabrication associés aux produits.

c) Fusion des tableaux d'information sur les projets

Pour améliorer la connaissance des projets en cours, il a été décidé de fusionner les tableaux similaires de l'Assurance Qualité *Compliance* et de l'Assurance Qualité Validation.

Une réunion avec l'assistante du Responsable Assurance Qualité *Compliance* et la Responsable Validation a été planifiée pour organiser cette fusion. Durant cette réunion, nous avons comparé les deux tableaux et défini l'intérêt de chaque colonne. Ainsi, nous avons pu établir un tableau avec les informations nécessaires pour la partie *Compliance* et la partie Validation.

Ce tableau commun permet d'améliorer la fiabilité des informations, d'augmenter le nombre d'informations contenues dans le tableau, et plus généralement il permet d'améliorer la connaissance sur les projets en cours sur le site. Il va permettre de diminuer le gaspillage, la redondance d'informations et la perte de temps. Cette amélioration s'inscrit dans un objectif d'optimisation et de réduction des coûts.

d) Communication

Afin d'informer le service Assurance Qualité sur l'existence de ce tableau commun, nous avons envoyé un mail à l'ensemble du service. Nous avons expliqué à travers ce mail la démarche qui nous a conduit à ce tableau commun et l'intérêt d'avoir un seul tableau. Pour qu'il soit accessible à l'ensemble du service, il a été classé dans un fichier informatique commun au service.

Le tableau est maintenant en place et est complété par ses utilisateurs au fur et à mesure de l'obtention d'informations sur les nouveaux projets. Il est également utilisé en tant que support pour obtenir des informations sur les projets en cas de besoin.

2.6.2.2. Amélioration de l'engagement des fournisseurs d'articles de conditionnement primaire

Lorsqu'un fournisseur est sélectionné et approuvé par l'entreprise, un document contractuel définissant les exigences de l'entreprise est soumis à ce fournisseur. Il s'agit de l'Accord Logistique et Commercial (ALC) rédigé par le service Achats de Production.

Ce document complète les conditions générales d'achats et comporte notamment un paragraphe qualité sur la maîtrise des changements. Cette notion oblige le fournisseur à communiquer à l'entreprise tout changement de procédé de fabrication ou tout changement de fabricant ou de site de fabrication. Ces informations sont essentielles pour assurer la maîtrise des fournisseurs.

Cependant, l'entreprise ne possède pas d'accord logistique et commercial pour tous ses fournisseurs. Ce point a fait l'objet d'une remarque lors d'une inspection par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Cette remarque concerne les fournisseurs d'articles de conditionnement. Pour y répondre, une action prévoit que pour les fournisseurs n'ayant pas approuvé le contrat ALC, un document spécifique pour rappeler que le fournisseur doit s'engager à signaler rapidement à l'entreprise tout changement ayant un impact sur la Qualité du produit sera envoyé. Ma mission correspond donc à la mise en place de cette action corrective et à l'obtention de l'approbation de ce document spécifique pour tous les fournisseurs d'articles de conditionnement primaire.

a) Etat des lieux

Pour cette mission, l'état des lieux a consisté à lister les fournisseurs d'article de conditionnement n'ayant pas approuvé le contrat ALC. En accord avec l'assistante du Responsable Assurance Qualité *Compliance*, il a été décidé que seuls les fournisseurs d'articles de conditionnement primaire feraient l'objet de cette mission. A l'aide d'une analyse de risque « allégée », les fournisseurs d'articles de conditionnement primaire ont été jugés plus critiques prioritaires pour cette mission. En effet, les articles de conditionnement primaire sont directement en contact avec les produits ce qui explique cette plus grande criticité.

Nous avons planifié une réunion avec le référent des Achats de production pour pouvoir effectuer cet état des lieux.

Pour préparer cette réunion, nous nous sommes basés sur la liste des fournisseurs d'articles de conditionnement primaire et nous avons effectué des recherches dans le dossier informatique « Gestion des composants de production » où les contrats ALC sont rangés. Ce dossier n'est pas tenu à jour d'où l'utilité de rencontrer le référent des Achats de production.

Deux réunions ont été nécessaires pour faire le bilan de ces fournisseurs.

Le bilan suivant a été établi pour les fournisseurs d'articles de conditionnement primaire:

Tableau I : Fournisseurs d'articles de conditionnement primaire

Nombre de fournisseurs	32
Nombre de fournisseurs dont l'ALC est signé	17
Nombre de fournisseurs pour lesquels l'ALC n'est pas signé	11
Nombre de fournisseurs pour lesquels l'ALC n'est pas requis	4

Pour les fournisseurs dont l'ALC n'est pas signé, il existe plusieurs cas différents :

- ✓ Fournisseurs n'ayant pas retourné l'ALC signé à l'entreprise
- ✓ Fournisseurs ayant retourné l'ALC non signé avec des remarques car les termes de l'ALC ne leur convenaient pas
- ✓ Nouveau fournisseur donc l'ALC n'a pas encore été envoyé

Pour certains fournisseurs l'ALC n'est pas requis ce qui est le cas pour des fournisseurs avec lesquels l'entreprise ne passe que des commandes ponctuelles.

La date de signature de l'ALC a également été vérifiée car un ALC est valable pendant cinq ans.

b) Le *Vendor Quality Agreement* (VQA)

L'objectif de ma mission est d'améliorer l'engagement qualité des fournisseurs d'articles de conditionnement primaire. Comme le montre le bilan, environ un tiers des fournisseurs n'a pas approuvé le contrat ALC. Pour certains, cela est dû à leur désaccord vis-à-vis des conditions de l'ALC. C'est pourquoi, il nous est apparu plus judicieux de ne pas renvoyer le même document. Nous avons donc cherché un document qualité reprenant les notions d'obligation d'information en cas de changement ayant un impact sur la Qualité du produit. Les autres notions de l'ALC n'ont pas été jugées utiles pour notre service.

En faisant quelques recherches, nous avons trouvé un document qualité du groupe correspondant à nos critères. Ce document est nommé *Vendor Quality Agreement* et reprend les notions de notification en cas de changement ou de déviations. Nous avons ensuite pris contact avec le responsable du groupe pour l'Assurance Qualité *Compliance*. Ce dernier nous a confirmé l'usage de ce document et fourni le modèle du document. Le contenu du *Vendor Quality Agreement* a été validé en interne également par le responsable Assurance Qualité du site.

c) Diffusion du *Vendor Quality Agreement*

L'état des lieux a montré que pour onze fournisseurs différents, l'entreprise ne possédait pas d'engagement. Nous avons donc envoyé le *Vendor Quality Agreement* à ces onze fournisseurs.

Pour cet envoi, nous avons créé un mail type expliquant le contexte de notre demande et en demandant de nous retourner signer et compléter le *Vendor Quality Agreement*. Ce mail type a été préparé en français et en anglais en raison de la localisation de certains fournisseurs à l'étranger. Pour une meilleure gestion, nous avons créé un tableau de suivi des envois et réceptions des *Vendor Quality Agreement*.

d) Réception et analyse des *Vendor Quality Agreement*

Dans les 15 jours suivants l'envoi des documents, nous avons commencé à recevoir les premiers *Vendor Quality Agreement* signés par les fournisseurs. Ces derniers avaient la possibilité d'ajouter des commentaires ou des remarques par rapport aux conditions du document. Une analyse de ces commentaires a donc été réalisée à la réception des

documents. Si les commentaires ont été jugés acceptables, le *Vendor Quality Agreement* est ensuite signé par l'entreprise.

Pour les fournisseurs n'ayant pas répondu un mois après l'envoi de notre premier mail, nous les avons relancé.

2.6.2.3. Amélioration de la communication avec les fournisseurs

Pour cette mission, l'objectif est d'améliorer la communication avec les fournisseurs en créant une base commune à plusieurs services pour communiquer avec les fournisseurs.

a) Etat des lieux

Lors du lancement d'un nouveau projet, de nouvelles matières peuvent être commandées à de nouveaux fournisseurs. Les services des Achats, du Contrôle Qualité, des Affaires Réglementaires et de l'Assurance Qualité prennent ensuite contact avec le fournisseur pour qu'il leur fournisse des documents ou pour en remplir. Ces prises de contact se font de manière indépendante pour chaque service. L'idée de ce projet est d'avoir un seul interlocuteur dans l'entreprise qui sera en contact avec le fournisseur. Cela simplifierait les contacts avec le fournisseur et serait un gain de temps pour tous les services. Ce projet permet aussi de s'assurer que l'entreprise possède bien toute la documentation nécessaire concernant le fournisseur.

b) Présentation du projet aux services concernés

Afin de présenter le projet aux services concernés, nous avons organisé une première réunion. Un représentant de chaque service était présent à cette réunion.

Cette réunion a permis de définir plus précisément le projet. Ainsi, il a été décidé que le projet s'appliquerait pour les nouveaux projets du site et pour les fournisseurs de matières premières. Chaque service a listé les documents nécessaires à envoyer ou à demander aux fournisseurs. Notre objectif est de construire une base pour gérer l'envoi et la réception des documents aux fournisseurs, d'effectuer les premiers essais et d'améliorer le système si nécessaire. Il a également été décidé de lancer cette réunion lors du lancement du prochain projet.

c) Identification des étapes

Avec l'aide de la technicienne Assurance Qualité *Compliance*, nous avons identifié les étapes pour l'envoi des documents aux fournisseurs. Nous avons ensuite formalisé ces étapes sous forme de diagramme faisant apparaitre la ou les personne(s) responsable(s) de chaque étape et le moment de l'étape. La réalisation de ce diagramme nous a amené à avoir des interrogations sur le rôle de chacun dans ces étapes et sur la limite du projet. Par exemple, lors de la réception de documents non conformes le gestionnaire de la base est-il en charge de recontacter le fournisseur pour avoir des informations complémentaires. Si oui, quel délai doit être mis en place. Pour répondre à ces interrogations, nous avons planifié une nouvelle réunion avec les mêmes intervenants que la première réunion. Le Figure 6 ci-dessous reprend les étapes du processus d'envoi des documents aux fournisseurs.

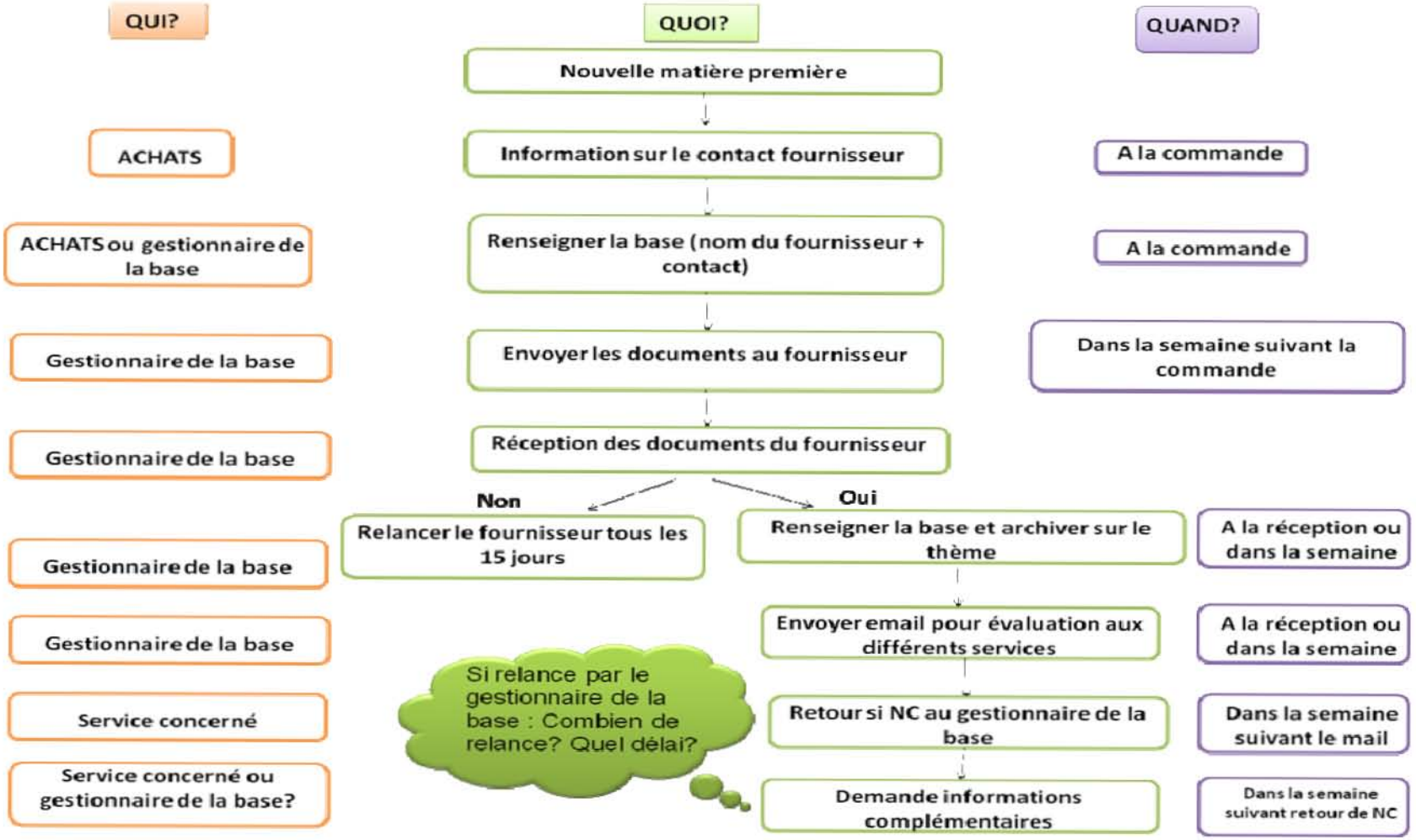


Figure 6 : Diagramme initial pour l'envoi des documents aux fournisseurs

d) Création de la base de données

Pour gérer l'envoi et la réception des documents du fournisseur, nous avons créé une base de données (cf. Annexe 3). Cette dernière recense les documents par service et les différencie en fonction s'il s'agit d'un document interne à l'entreprise à envoyer au fournisseur ou s'il s'agit d'un document que le fournisseur doit fournir à l'entreprise.

Par service, les documents suivants sont listés :

Tableau II : Documents nécessaires par service

Service	Documents
Achat	Accord Logistique et Commercial Conditions générales d'achats
Assurance Qualité	Questionnaire GMP
Affaires réglementaires	Questionnaire des affaires réglementaires Certificat GMP Attestation Matière Première à Usage Pharmaceutique
Contrôle Qualité	Fiche de spécifications interne Certificat d'analyse Fiches techniques

Cette première ébauche de la base de données a été présentée lors de la deuxième réunion avec les représentants de chaque service.

e) Réunion avancement du projet

Cette réunion avec les représentants des services concernés a plusieurs objectifs :

- Définir les interlocuteurs des différents services pour la suite du projet

- Définir les documents à envoyer en fonction du type de matière première (excipient ou principe actif)
- Présenter la base de données
- Présenter le diagramme et statuer sur les responsabilités de chaque étape.

Lors de la réunion, la présentation du diagramme a entraîné des modifications dans le projet. En effet, il est apparu qu'un seul envoi n'était pas possible car le besoin d'informations sur le fournisseur ne se fait pas en même temps pour tous les services. Par conséquent, il a été décidé de séparer en deux l'envoi des documents par rapport au lancement d'un nouveau projet.

D'un côté, le service Achat et le Contrôle Qualité qui ont besoin d'avoir des informations en amont du projet. Les documents de ces deux services sont demandés avant le lancement du projet par le responsable des achats. Cette partie n'est donc pas développée dans la suite du projet.

En ce qui concerne les deux autres services, à savoir l'Assurance Qualité et les Affaires Réglementaires, ils font l'objet du deuxième envoi au fournisseur après le lancement du projet. Nous avons donc défini pour ces deux services les documents à envoyer en fonction de la matière première.

Tableau III : Documents à envoyer aux fournisseurs en fonction de la matière première

Service	Interlocuteur	Documents	Excipient	Principe Actif
Assurance Qualité	Responsable Assurance Qualité *Compliance*	Questionnaire GMP	X	
		Vendor Quality Agreement	X	
Affaires Réglementaires	Responsable Affaires Réglementaires	Questionnaire des affaires réglementaires	X	X
		Certificat GMP		X
		Attestation Matière Première à Usage Pharmaceutique	X	X
		Confirmation écrite		X

Le principe actif est sous la responsabilité du client donc il ne nécessite pas de document spécifique à demander au fournisseur pour l'Assurance Qualité. Le *Vendor Quality Agreement* a été ajouté dans les documents à envoyer au fournisseur. Au niveau des Affaires Réglementaires, le document « Confirmation écrite » a également été ajouté car il s'agit d'une nouvelle exigence réglementaire depuis le 1er juillet 2013 (31). En effet, lors de la réception d'un principe actif venant d'un pays tiers le fournisseur est obligé de transmettre à l'entreprise une confirmation écrite de l'autorité compétente du pays exportateur. En ce qui concerne l'attestation pour les matières premières à usage pharmaceutique, elle est demandée uniquement pour la France.

Cette réunion a permis de définir qu'en cas de non-conformité des documents, la relance sera effectuée par le service concerné.

Toutes ces modifications ont été intégrées dans la base de données (cf. Annexe 3) et dans le diagramme pour l'envoi des documents aux fournisseurs.

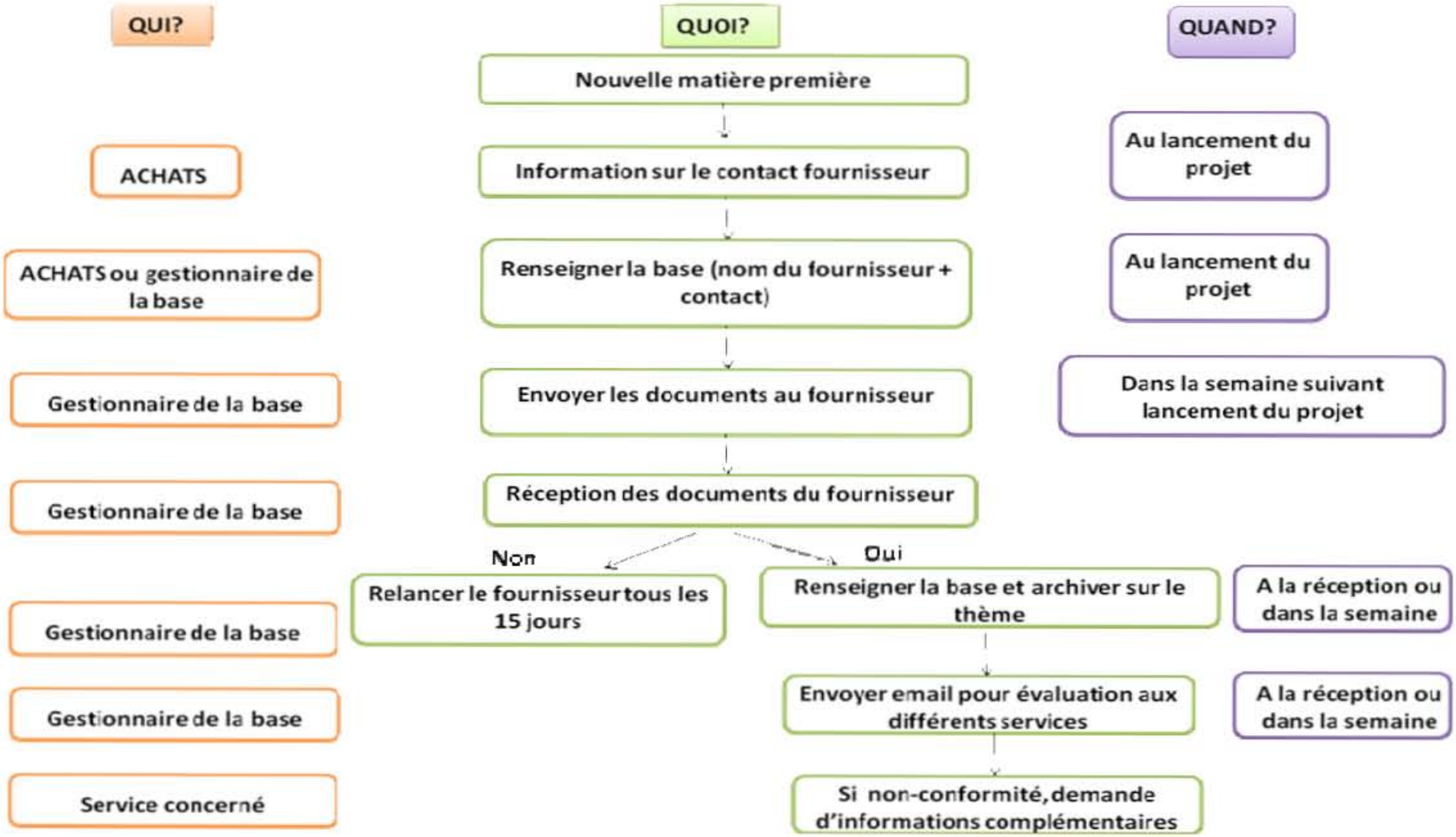


Figure 7 : Diagramme final pour l'envoi des documents aux fournisseurs

f) Le premier envoi

Il a été décidé lors de la réunion de tester ce projet sur le prochain nouveau projet du site. Afin de préparer cet envoi, nous avons créé un mail type en fonction de la matière première comme les documents demandés/envoyés ne sont pas les mêmes suivant s'il s'agit d'un excipient ou d'un principe actif. Les versions française et anglaise de ce mail ont été préparées en fonction du fournisseur.

Pour plus de facilités, nous avons récupéré et regroupé les documents dans un dossier en fonction de la matière première.

Nous avons effectué le premier envoi des documents pour un excipient. Le questionnaire GMP et le *Vendor Quality Agreement* ont donc été envoyés pour la partie Assurance Qualité et pour les Affaires Réglementaires le questionnaire des affaires réglementaires a été envoyé en même temps. L'attestation pour les matières premières à usage pharmaceutique n'a pas été demandée car il s'agit d'un fournisseur étranger. Nous avons ensuite prévenu les interlocuteurs des Affaires Réglementaires et de l'Assurance Qualité *Compliance* de notre envoi.

Suite à cet envoi, nous avons rempli la base de données pour pouvoir suivre ce projet.

g) Pour les prochains projets

Le but est de pérenniser le projet et d'utiliser cette base pour tous les nouveaux projets du site. Une personne a été désignée pour s'occuper de cet envoi. Cette personne devait comprendre l'anglais pour les échanges de mails ou téléphoniques avec les fournisseurs et elle devait avoir une certaine connaissance des systèmes qualité interne concernant la maîtrise des fournisseurs.

Par la suite, le périmètre de ce projet pourra s'élargir et s'étendre aux fournisseurs d'articles de conditionnement.

3. Le cycle de vie dans la gestion des fournisseurs : cas des fournisseurs hors production

3.1. Définition

Un fournisseur hors production est un fournisseur dont les produits ou services ne sont pas intégrés dans les nomenclatures de production. Les fournisseurs hors production regroupent les fournisseurs de consommables, les sous-traitants et les prestataires de service.

Un consommable est un élément à utilisation limitée, ressource nécessaire pour le fonctionnement d'une opération ou d'un processus. Il est à changer et à renouveler en continu. Les contenants en contact direct avec le produit, les détergents, les filtres ou les outils de contrôles sont des consommables.

Un sous-traitant est une entreprise qui exécute une partie ou la totalité d'une opération soumise à autorisation des organismes réglementaires de santé, et faisant partie des activités de l'entreprise donneuse d'ordre. Les opérations de production ou le contrôle analytique sont des exemples d'activités sous-traitées.

Un prestataire de services est une entreprise qui apporte un service à impact BPF. Un service à impact BPF est un service qui ne fait pas partie du processus de formulation du produit mais qui peut avoir un impact sur la sécurité, l'identité, le dosage, la pureté, la qualité, et/ou la conformité du produit.

Il est possible de distinguer les prestations sur site et les prestations hors site.

Les prestations sur site regroupent toutes les prestations nécessitant la présence du contractant sur le site. C'est le cas notamment pour la qualification, la validation du matériel du site ou le nettoyage.

Les prestations hors site regroupent toute prestation pouvant se dérouler sur les sites des prestataires de services. Il s'agit par exemple de l'envoi des équipements pour calibrage, de la maintenance ou de l'archivage des documents.

3.2. Sélection

La sélection d'un nouveau fournisseur hors production est réalisée par l'utilisateur du consommable ou le donneur d'ordre pour les sous-traitants ou les prestataires. Dans les deux cas, la sélection se base sur l'aptitude des fournisseurs à répondre aux exigences qualité et d'hygiène, environnement et sécurité. Le fournisseur sélectionné doit pouvoir répondre aux spécifications de l'entreprise. Pour la sélection, la personne en charge de cette

étape se base sur les documents techniques du fournisseur et sur les spécifications ou les exigences internes. Des documents supplémentaires peuvent être demandés au fournisseur en fonction du produit ou du service.

Cette sélection se fait en collaboration avec le service des achats hors production et celui de l'Assurance Qualité. Ces derniers vérifient la conformité du fournisseur d'un point de vue légal, commercial et qualité.

La sélection peut éventuellement s'effectuer sur la base d'un appel d'offre. La priorité est donnée aux fournisseurs certifiés ISO 9001 et aux fournisseurs d'autres clients pharmaceutiques car ils connaissent déjà les exigences réglementaires de l'industrie pharmaceutique.

Dans la mesure du possible, le nombre de fournisseurs différents est limité pour des raisons de coûts et de gestion qualité.

3.3. Approbation

L'Assurance Qualité est en charge de l'approbation des fournisseurs. Cette approbation s'effectue grâce à une évaluation du système qualité des fournisseurs. Cette évaluation se traduit par un audit ou l'envoi d'un questionnaire.

Cependant, il est nécessaire de s'assurer que les documents demandés lors de la sélection ont bien été fournis par le fournisseur.

Le fournisseur doit être apte à répondre aux critères suivants :

- Informer l'entreprise en cas de changement majeur sur le produit fourni
- S'engager à communiquer la documentation demandée.

Si le fournisseur répond à ces critères, il est ensuite intégré à la liste des fournisseurs hors production approuvés.

Lors de l'étape d'approbation, un contrat ou un cahier des charges est approuvé. Ce document résume les exigences qualité et les spécifications techniques de la prestation. De plus, il engage le fournisseur et l'entreprise au respect des clauses légales et commerciales qui y sont décrites. Il doit être approuvé par les deux parties pour être valable.

3.4. Evaluation périodique

Une évaluation des fournisseurs hors production est réalisée au moins tous les deux ans. Cette évaluation passe en revue les déviations et les changements depuis la dernière évaluation.

L'évaluation périodique a pour objectif :

- Etablir un planning d'audit et l'envoi de questionnaires
- Prolonger ou interrompre la qualification d'un fournisseur.

3.5. Optimisation du suivi des fournisseurs hors production

Nous allons maintenant décrire l'amélioration du processus de maîtrise des fournisseurs hors production.

3.5.1. Fournisseurs de consommables

Concernant les fournisseurs de consommables, la maîtrise de ces fournisseurs n'était pas formalisée. Nous avons donc créé une procédure, un questionnaire qualité et lister ces fournisseurs.

3.5.1.1. Listes gérées des consommables et des fournisseurs associés

La première étape pour améliorer la maîtrise des fournisseurs de consommables a été de lister tous les consommables utilisés sur le site et leurs fournisseurs. Nous avons créé une liste par type de consommables et une liste pour tous les fournisseurs de consommables.

Ces listes ont été formalisées sous forme de listes gérées qui sont des listes approuvées par l'Assurance Qualité.

Ces listes ont pour intérêt de s'assurer que les consommables utilisés sur le site ont bien été approuvés et que les utilisateurs se fournissent aussi auprès des fournisseurs approuvés par l'Assurance Qualité.

3.5.1.2. Procédure Maîtrise des fournisseurs de consommables

Nous avons créé une procédure relative à la maîtrise des fournisseurs de consommables. Pour y parvenir, nous avons d'abord identifié avec les Affaires Réglementaires les documents nécessaires en fonction du type de consommables. En effet, les exigences réglementaires ne sont pas les mêmes en fonction du type de consommables. Nous avons abouti au tableau suivant :

Tableau IV : Documents nécessaires en fonction du type de consommable

Documents	Type de consommable
Certificat TSE/BSE	Consommables qui ont un contact avec le produit
Certificat d'alimentarité	
Certificat d'analyse / de conformité	Tous les consommables
Fiche technique fournisseur	
Plan des pièces	Pièces équipements
Certificat matière	

Le certificat TSE/BSE garantit l'absence d'encéphalopathies spongiformes transmissibles incluant la forme bovine chez la vache. Le certificat d'alimentarité prouve que le consommable ne va pas contaminer le produit et ne présente pas de danger pour l'Homme lors de l'ingestion d'un produit qui a été en contact avec le consommable. Ces deux certificats sont donc demandés aux fournisseurs de consommables ayant un contact avec le produit.

Le certificat d'analyse ou de conformité ainsi que la fiche technique du fournisseur qui décrit les caractéristiques du produit, sont demandés à tous les fournisseurs de consommables.

En ce qui concerne les pièces et les équipements, le plan des pièces et le certificat matière des pièces sont demandés aux fournisseurs.

Des documents supplémentaires peuvent être demandés selon les exigences spécifiques du client de l'entreprise.

3.5.1.3. Questionnaire qualité

Afin d'évaluer et d'approuver les fournisseurs de consommables, nous avons créé un questionnaire qualité. Ce questionnaire est envoyé aux fournisseurs pour qu'ils le remplissent puis il est ensuite analysé par l'Assurance Qualité. En fonction des réponses du fournisseur il sera ou non approuvé par l'Assurance Qualité.

Ce questionnaire se décompose en plusieurs parties :

-**Informations générales sur le fournisseur** : nom, adresse du fournisseur, contact direct chez le fournisseur

- **Organisation interne du fournisseur** : possession d'un organigramme pour connaitre l'organisation du fournisseur et savoir si les fonctions d'Assurance Qualité ou de Contrôle Qualité sont indépendantes des fonctions de production

- **Qualité** : partie sur le système Qualité du fournisseur, existence et description d'une politique et d'objectifs qualité. Les fournisseurs doivent préciser quels sont leurs référentiels qualité et la date de la dernière inspection par les organismes réglementaires. Ils doivent également confirmer l'existence d'un manuel qualité, d'un programme d'audits internes et d'une procédure écrite de gestion des actions correctives et préventives.

- **Maîtrise des changements** : cette partie précise comment et dans quel délai l'entreprise est prévenue en cas de changements

- **Gestion des réclamations** : manière dont le fournisseur gère et répond aux réclamations, le pourcentage annuel de réclamations

- Gestion des fournisseurs : manière dont le fournisseur gère ses propres fournisseurs et notamment les fournisseurs relatifs à nos produits. La date du dernier audit et la fréquence des audits de nos fournisseurs doivent être mentionnées.

- **Formation du personnel** : existence d'un programme de formation pour le personnel

- **Documentation** : manière et personne qui gère la documentation comme les procédures ou le manuel qualité

- **Contrôle qualité** : pour les matières premières et les produits finis, existence de critères d'acceptation et des spécifications

- **Audit** : possibilité d'audit sur le site du fournisseur

3.5.2. Sous-traitants et prestataires de service

Concernant les sous-traitants et les prestataires de service, nous avons mis à jour la procédure associée à ces fournisseurs.

3.5.2.1. Procédure Maitrise des sous-traitants et prestataires de service

Une procédure relative à la maitrise des sous-traitants et prestataires existait déjà sur le site mais était difficile à appliquer. Notre objectif a été de la simplifier pour la rendre applicable et être conforme à cette procédure.

Nous nous sommes donc basés sur la procédure nouvellement créée relative à la maitrise des fournisseurs de consommables. Les étapes du processus sont les mêmes. La sélection

se fait par le donneur d’ordre pour les sous-traitants et les prestataires de service car il ne s’agit plus d’utilisateur.

La documentation fournie par le fournisseur est spécifique et différentes de celle fournie par les fournisseurs de consommables. C’est pourquoi, tous les sous-traitants ou prestataires doivent fournir le certificat du fournisseur. Pour les fournisseurs d’opérations de production et de contrôle de produits pharmaceutiques, le certificat BPF et l’autorisation d’ouverture d’établissement pharmaceutique sont demandés.

Le questionnaire pour évaluer les sous-traitants et les prestataires de service a été mis à jour pour être en conformité avec la procédure mise à jour.

CONCLUSION

Lors de cet ouvrage, nous avons pu voir les exigences des différents référentiels relatives à la maîtrise des fournisseurs. Ces exigences sont pour la plupart d'application obligatoire sans donner d'explications sur la manière de répondre à ces exigences.

L'industrie pharmaceutique doit mettre en place un système qualité performant pour pouvoir maîtriser l'ensemble de ses fournisseurs. Les fournisseurs de production et les fournisseurs hors production doivent recevoir la même attention car ils contribuent tous les deux à la qualité du produit pharmaceutique. Cependant, les fournisseurs hors production ne sont pas traités dans les référentiels pharmaceutiques. L'industrie pharmaceutique doit choisir le niveau qualité qu'elle veut appliquer à ses fournisseurs hors production et le référentiel qualité associé.

Lorsqu'un fournisseur a su prouver sa capacité à respecter les exigences de l'industrie pharmaceutique et que son suivi par l'Assurance Qualité est satisfaisant, un partenariat peut être établi entre les deux parties. Face au contexte économique concurrentiel et à la rapidité des évolutions technologiques, les entreprises ont tendance à vouloir se concentrer sur le cœur de métier et à déléguer les activités annexes. Le partenariat avec les fournisseurs permet donc aux industries pharmaceutiques de déléguer des contrôles et de diminuer les contrôles à réception par exemple tout en ayant la garantie de recevoir un produit de qualité. Ce partenariat repose sur une « relation mutuellement bénéfique » entre les deux parties et nécessite une relation client – fournisseur optimale.

Ce partenariat contribue à la démarche d'amélioration continue de l'entreprise et d'avancer vers le *Lean Management*. Cette technique de gestion est centrée sur la suppression des tâches non créatrices de valeur afin d'augmenter la performance de l'entreprise. En adoptant cette démarche, l'industrie pharmaceutique se concentre sur son cœur de métier à savoir la fabrication de produits pharmaceutiques. Elle peut utiliser comme outil le *Kaizen* pour améliorer la qualité et sa productivité. Une autre méthode peut être utilisée, le Juste à Temps (*Just In Time*) pour diminuer les temps entre chaque étape de fabrication et minimiser les stocks. Pour pouvoir appliquer ces outils, la maîtrise des fournisseurs est primordiale. Elle contribue ainsi à l'intérêt économique de l'entreprise.

Ce travail a permis d'optimiser la maîtrise des fournisseurs d'un sous-traitant de l'industrie pharmaceutique et de contribuer à l'amélioration continue de son système qualité.

ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de questionnaire d'évaluation des fournisseurs



Date

Questionnaire d'évaluation fournisseur

A- IDENTIFICATION

Raison sociale :
Adresse :
Téléphone :
Télécopie :
E-mail :

B- RENSEIGNEMENTS ÉCONOMIQUES

Activité :
Chiffre d'affaires dernier exercice :
Conditions de livraison :
Conditions de règlement :

C- RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Direction :
Qualité :
Commercial :
Marketing :
Recherche – Développement :
Conception – Bureau d'études :
Achats :
Production :
Contrôle :
Logistique :
Ressources humaines :
Finances – Comptabilité :
Sites et effectifs :

C-1 Êtes-vous concepteur/développeur de vos produits ?

☐ Oui
☐ Non

C-2 Disposez-vous de fiches techniques produit ? Si oui, quelle est leur périodicité de mise à jour ?

☐ Oui

.....

.....

☐ Non

C-3 Avez-vous un catalogue ? Si oui, quelle est l'année de la dernière édition ?

☐ Oui

.....

.....

☐ Non

C-4 Vos produits sont-ils labellisés ou certifiés ? Si oui, lesquels et quel label ou certificat ?

☐ Oui

.....

.....

.....

.....

☐ Non

C-5 Avez-vous du personnel certifié ? Si oui, quel type de certificat ?

☐ Oui

.....

.....

.....

.....

☐ Non

C-6 Avez-vous un certificat de système ISO 9000 ou apparenté ? Si oui, quel organisme l'a délivré ? Quelle est sa date de validité ? (Si oui, ne pas renseigner le questionnaire D.)

☐ Oui

.....

.....

☐ Non

D- RENSEIGNEMENTS SUR LE FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME

D-1 Exigences générales

D-1a Quelles dispositions avez-vous établi pour maîtriser votre système qualité et votre production / prestation ?

.....

.....

.....

.....

D-1b Quels sont vos « processus » critiques ?

.....

.....

.....

.....

D-1c Que faites-vous pour en améliorer en permanence l'efficacité ?

.....

.....

.....
.....

D-1d Comment ces dispositions sont-elles définies, mises en application et entretenues ?

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

D-2 Exigences relatives à la documentation

D-2a Comment procédez-vous pour diffuser les bonnes informations aux bons endroits ?

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

D-2b De quelle façon maîtrisez-vous les modifications des documents et des données ?

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

D-2c Comment procédez-vous pour assurer la disponibilité des preuves de fonctionnement du système qualité et de conformité du produit / service pendant une durée convenue ?

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

D-3 Engagement de la Direction

Quelle est l'implication de la Direction en matière de qualité ?

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

D-4 Écoute client

Comment faites-vous pour accroître la satisfaction du client ?

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

D-5 Politique qualité

Quel est votre « projet qualité », comment le suivez-vous ?

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

D-6 Planification

D-6a Quels sont vos objectifs qualité ?

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

D-6b Comment faites-vous « vivre » votre système de management par rapport à ces objectifs ?

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

D-7 Responsabilité, autorité et communication
Qui fait quoi ? Comment communiquez-vous en matière de qualité ?

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

D-8 Revue de direction
Comment évaluez-vous l'adéquation du système de management aux objectifs qualité ?

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

D-9 Mise à disposition des ressources
Comment gérez-vous les ressources managériales et opérationnelles ?

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

D-10 Ressources humaines
D-10a Comment gérez-vous les compétences ?

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

D-10b Comment le personnel est-il sensibilisé, formé ?

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

D-11 Infrastructures
Comment gérez-vous les bâtiments, installations, équipements, services supports ?

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

D-12 Environnement de travail
En quoi l'environnement influe-t-il sur la qualité du produit / service et comment le maîtrisez-vous ?

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

D-13 Planification de la réalisation du produit
D-13a Quel est le « cycle de vie » du produit/ service ?

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

D-13b Quelle est la séquence des fonctions et opérations qui le composent ?

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

D-14 Processus relatifs aux clients
D-14a Comment faites-vous pour vérifier votre bonne compréhension du besoin client et votre aptitude à le satisfaire ?

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

D-14b Comment communiquez-vous avec votre client ?

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

D-15 Conception et développement
D-15a De quelle façon identifiez-vous les exigences concernant le produit / service?

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

D-15b Comment faites-vous pour concevoir le produit / service et comment vérifiez-vous qu'il répond aux exigences de l'utilisateur ?

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

D-15c De quelle façon maîtrisez-vous les modifications du produit / service en conception ?

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

D-16 Achats
D-16a De quelle façon assurez-vous la satisfaction de vos besoins d'achat ?

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

D-16b Comment garantissez-vous l'expression satisfaisante de votre besoin d'achat ?

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

D-16c Selon quelles règles définissez-vous la maîtrise à exercer sur la qualité des fournisseurs ?

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

D-16d Comment vérifiez-vous le produit / service acheté ?

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

D-17 Production

D-17a Quels sont les éléments qui vous permettent d'exploiter vos processus de production / prestation et d'installation en toute assurance ? Comment démontrez-vous leur aptitude ?

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

D-17b Comment faites-vous pour ne pas confondre un produit / service avec un autre ?

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

D-17c Par quels moyens avez-vous accès aux informations relatives à la production / prestation après la livraison ?

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

D-17d Comment faites-vous pour éviter la détérioration des produits fournis par votre client et comment l'informez-vous en cas de problème ?

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

D-17e Comment faites-vous pour éviter la détérioration du produit au cours des manutentions, du stockage (interne et/ou chez le client) et pendant la livraison ?

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

D-18 Maîtrise des dispositifs de surveillance et de mesure

Comment procédez-vous pour démontrer la compatibilité entre les équipements utilisés pour vérifier le produit / service et les exigences spécifiées ?

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

D-19 Généralités

Quels sont les dispositions et dispositifs de surveillance du produit / service et du système ?

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

D-20 Surveillance et mesure

D-20a Comment évaluez-vous la satisfaction du client ?

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

D-20b Comment procédez-vous pour vérifier la conformité des dispositions préétablies avec la norme ISO 9001 et avec les pratiques ?

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

D-20c De quelle façon résorbez-vous les écarts constatés ?

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

D-20d Quels sont les dispositions et dispositifs de surveillance des processus ?

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

D-20e Comment procédez-vous pour démontrer la conformité du produit / service tout au long de la production / prestation ?

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

D-20f Quels sont les moyens qui vous permettent de prouver la conformité du produit / service après la livraison ?

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

D-20g De quelle façon « libérez-vous » le produit / service aux différentes étapes du processus ?

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

D-21 Maîtrise du produit non conforme

D-21a Comment procédez-vous pour assurer qu'un produit / service non conforme ne puisse être livré non intentionnellement ?

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

D-21b Comment réagissez-vous avec le produit / service non conforme et de quelle façon informez-vous les fonctions concernées ?

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

D-22 Analyse des données

D-22a Quelles sont les données qui vous permettent d'évaluer l'efficacité du système de management de la qualité ?

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

D-22b Comment les exploitez-vous pour améliorer le système ?

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

D-23 Amélioration

D-23a Quelles sont vos sources pour améliorer en permanence l'efficacité du système ?

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

D-23b De quelle manière sélectionnez-vous les problèmes réels et potentiels à traiter ?

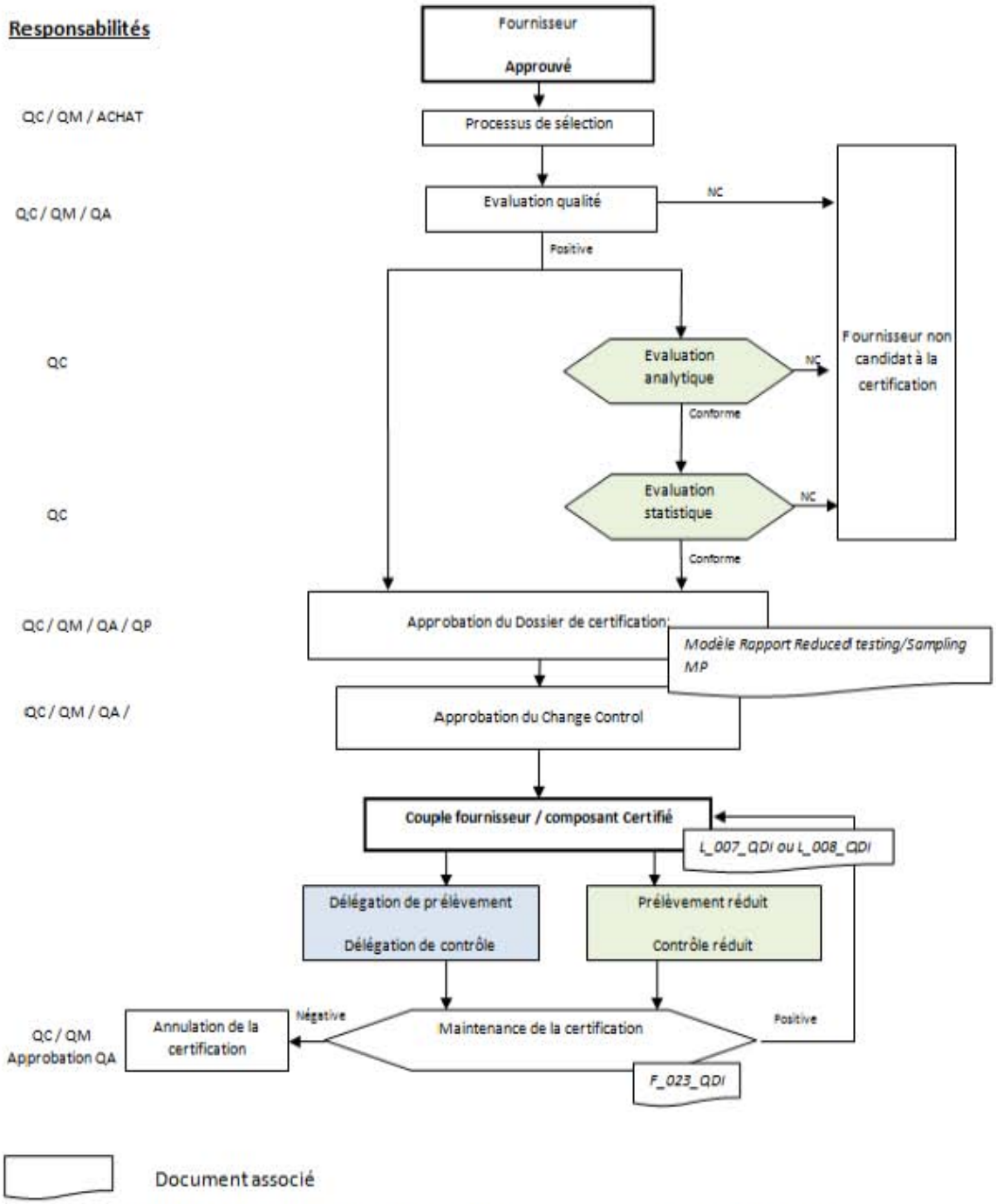
.....
.....
.....
.....

D-23c Comment procédez-vous pour supprimer les causes des problèmes traités ?

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

Pour le fournisseur : Signataire fournisseur

Annexe 2 : Logigramme pour la certification des fournisseurs



Annexe 3 : Base de données pour l'envoi des documents aux fournisseurs

Première version de la base :

Liste des matières premières du projet				Documents à envoyer dans le package (OUI/NON) ?									Date d'envoi du package + relance	Date de réception du package	Evaluation Documentation recue: OK / à suivre			
				Achat	*QA*	*QR*			*QC*									
Nom Matière Première	Code	Nom du fournisseur	Contact fournisseur (mail)	ALC Conditions générales d'achats	Questionnaire GMP	Questionnaire REG	Certificat GMP (API uniquement)	Attestation MPUP déclaration ANSM (MP fabriquée en	Fiche de spécifications Patheon	FDS	A demander: CoA	A demander: Fiches techniques			*Achats*	*QA*	*QR*	*QC*

Version finale de la base :

	Liste des matières premières du projet				Documents à envoyer dans le package (OUI/NON) ?						Date d'envoi du package + relance	Date de réception du package	Evaluation Documentation recue: OK / à suivre	
					QA		*QR*							
Nom du projet	Nom Matière Première	Code	Nom du fournisseur	Contact fournisseur (mail)	Questionnaire GMP	VQA	Questionnaire REG	Certificat GMP (API uniquement)	Attestation MPUP déclaration ANSM (MP fabriquée en France uniquement)	Confirmation écrite			*QA*	*QR*

Document à envoyer aux fournisseurs

Document du fournisseur

BIBLIOGRAPHIE

1. CROGUENNEC B. Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs. 2008, disponible sur : http://www.bivi.qualite.afnor.org/layout/set/print/ofm/management-de-la-qualite/i/i-12 (page consultée le 28/10/2013)

2. OMS (Organisation Mondiale de la Santé), Comment élaborer et mettre en œuvre une politique pharmaceutique nationale. Deuxième édition. 1999, disponible sur : http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5409f/s5409f.pdf (page consultée le 07/12/2013)

3. FOUREL C. Mise en place d'un nouveau guide de la qualité pharmaceutique, l'ICH Q10, au laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies. Thèse de doctorat en Pharmacie. Nantes : Université de Nantes, 2009, 115 p.

4. Code of Federal Regulations. Titre 21, Volume 4. 21CFR211.84. Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures. 2013, disponible sur : http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.84 (page consultée le 11/12/2013)

5. Académie Nationale De Pharmacie. Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique. 2011, disponible sur : http://acadpharm.org/dos_public/CR_sEance_thEmatique_20.04.2011_VF.pdf (page consultée le 09/10/2013)

6. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin officiel N° 2011/8 bis.2011

7. Legifrance. Code de la Santé Publique.2013 disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665 (page consultée le 30/11/2013)

8. Legifrance. Article L5138-2 du Code de la santé publique. 2013 disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=E28FD14F6995606C65933CC2B3560D76.tpdjo12v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171382&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20131219 (page consultée le 30/11/2013)

9. Legifrance. Article L5138-4 du Code de la santé publique. 2013 disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=E28FD14F6995606C65933CC2B3560D76.tpdjo12v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171382&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20131219 (page consultée le 30/11/2013)

10. Legifrance. Article R5124-49-2 du Code de la santé publique. 2013 disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=E28FD14F6995606C65933CC2B3560D76.tpdjo12v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006196945&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20131219 (page consultée le 01/12/2013)

11. Legifrance. Article R5124-49-3 du Code de la santé publique. 2013 disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=E28FD14F6995606C65933CC2B3560D76.tpdjo12v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006196945&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20131219 (page consultée le 01/12/2013)

12. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Qu'est ce que la pharmacopée ?. 2013 disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/(offset)/1

13. ISO (International Organization for Standardization), disponible sur : http://www.iso.org/iso/fr (page consultée le 13/07/2013)

14. AFNOR (Association Française de NORmalisation). ISO 9000 : Version 2005. Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire

15. GRAFFIN O. Achats responsables : une norme issue de l'ISO 26000, dédiée à la fonction Achats. 2013, disponible sur : http://www.bivi.qualite.afnor.org/ofm/management-de-la-qualite/v/v-92/5#5.1 (page consultée le 28/10/2013)

16. GILLET-GOINARD F, SENO B. La Boite à outils du Responsable Qualité. 2ème édition, Dunod. 2012, 192p

17. PERSON H. Fonction achats et approvisionnements en PME. 3ème édition. s.l. : Maxima Laurent Du Mesnil Editeur, 2005. 370p

18. CATTAN M. Appel d'offres et sélection des fournisseurs. 2008, disponible sur : http://www.bivi.qualite.afnor.org/sites-autres/qualite/ofm/formulaires-et-outils-qualite/iii/iii-10/iii-10-11/3 (page consultée le 29/10/2013)

19. ERNOUL R. Evaluation a priori des fournisseurs. 2006, disponible sur : http://www.bivi.qualite.afnor.org/ofm/formulaires-et-outils-qualite/iii/iii-20/iii-20-81/2 (page consultée le 29/10/2013)

20. NASIADKA P. Questionnaire d'évaluation fournisseur - version ISO 9001. 2000, disponible sur : http://www.bivi.qualite.afnor.org/sites-autres/qualite/ofm/formulaires-et-outils-qualite/iii/iii-20/iii-20-10b/1 (page consultée le 29/10/2013)

21. BERKCHI N. Processus d'agrément et de qualification d'un fournisseur de matière première et d'article de conditionnement dans une industrie pharmaceutique. Thèse de doctorat en Pharmacie. Nancy : Université Henri Poincare - Nancy 1, 2009, 156 p.

22. CATTAN M. Principes d'agrément fournisseurs. 2008, disponible sur :http://www.bivi.qualite.afnor.org/ofm/formulaires-et-outils-qualite/iii/iii-20/iii-20-85/1#1.1 (page consultée le 29/10/2013)

23. ERNOUL R. Évaluation a posteriori des fournisseurs. 2006, disponible sur :http://www.bivi.qualite.afnor.org/ofm/formulaires-et-outils-qualite/iii/iii-20/iii-20-82/2#2.1 (page consultée le 29/10/2013)

24. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), GREPIC, SNIP (Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique). Les ateliers Nationaux du Médicament – La Qualité. Edition John Libbey EUROTEXT. Tours, 1998, 113p

25. LEEM Circulaire N°13-0138. Guide pratique pour l'analyse de risque liée à l'échantillonnage des matières premières à usage pharmaceutique. Journées de la Qualité Pharmaceutique. Beaune. 2013, 8p

26. CORNET E. Processus de délégation de contrôle selon un modèle de gestion partagée des fournisseurs. Thèse de doctorat en pharmacie. Rouen : Université de Rouen, 2012, 103p

27. CONDIPHARM, Portail du conditionnement pharmaceutique. Délégation de Contrôle Qualité. Disponible sur :http://www.condipharm.fr/bases-de-donnees/97-amelioration-continue/qualite/95-delegation-de-controle-qualite (page consultée le 18/11/2013)

28. COMMISSION DE LA SFSTP (Société Française Des Sciences et Techniques Pharmaceutiques). Sous-traitance de contrôles pour la fourniture de matière première à usage pharmaceutique. STP Pharma Pratiques, volume 21, n°4. 2011, pp 299-313

29. JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENNE. Article 111 de la Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil. 2004, 24p

30. SIZARET N. Comment sélectionner et consulter les fournisseurs ?. Guide des achats et des approvisionnements, Les Référentiels Dunod, 1998

31. LEEM, Circulaire N°13-0237. Importation de substances actives pharmaceutiques – Autorisation et déclaration des activités de fabrication, importation et distribution des substances actives et excipients. 2013, 3p

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14/03/2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Marie YRIARTE

Sujet : La maitrise de l'ensemble des fournisseurs d'un site de production pharmaceutique: Application chez un sous traitant pharmaceutique

Jury :

Président : Mr Philippe MAINCENT
Directeur : Mme Fabienne ROBIN
Juges : Mme Colette ZINUTTI
Mme Ariane BOUDIER

Vu,

Nancy, le 22 Janvier 2014

Le Président du Jury Directeur de Thèse

Vu et approuvé,

Nancy, le 10.02.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

P.O *Francine PAULUS*

Francine KEDZIEREWICZ
Vice-doyen

Vu,

Nancy, le 17 FEV. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président
Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6453

N° d'identification :

TITRE

LA MAITRISE DE L'ENSEMBLE DES FOURNISSEURS D'UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE : APPLICATION CHEZ UN SOUS-TRAITANT PHARMACEUTIQUE

Thèse soutenue le 14 Mars 2014

Par Marie YRIARTE

RESUME :

L'industrie pharmaceutique met en place un système qualité performant pour pouvoir maîtriser l'ensemble de ses fournisseurs. La maîtrise des fournisseurs permet d'assurer la qualité finale du produit pharmaceutique et de garantir la sécurité du patient.

Des référentiels internationaux, européens et nationaux vont permettre la mise en place de ce processus de maîtrise des fournisseurs. En fonction du type de fournisseur, l'industrie pharmaceutique doit respecter les exigences de certains référentiels obligatoires ou a le choix du référentiel à appliquer pour maîtriser ses fournisseurs.

Le processus de maitrise des fournisseurs comprend plusieurs étapes : la sélection, l'approbation, le suivi et la gestion des fournisseurs. L'industrie pharmaceutique peut établir un partenariat avec certains fournisseurs. Ce partenariat permet à l'industrie pharmaceutique de se concentrer sur son cœur de métier en délégant des contrôles ou des prélèvements aux fournisseurs.

L'application de ce processus chez un sous-traitant pharmaceutique est également traitée dans cet ouvrage.

MOTS CLES : Fournisseurs, Qualité, Certification, Sous-traitant

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Philippe Maincent	**Pharmacie Galénique**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☒ **Thème** ☐

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **⑥– Pratique professionnelle**