

ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024/2025

N° 96

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

LAURINE BAUERLE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 6 DECEMBRE 2024

**Le processus de maîtrise des sous-traitants par la
mutualisation des audits pharmaceutiques**

JURY

Président : Madame DOUZIECH EYROLLES Laurence, Maître de Conférences, Pharmacien,
Faculté de Pharmacie – TOURS

Membres : DURLIN Stéphanie, Pharmacien, Consultant Senior en Affaires Pharmaceutiques,
Strategiqua - LILLE

TKITEK Yosra, Pharmacien, Consultant Manager en Affaires Pharmaceutiques, Strategiqua
- BORDEAUX

BENAZIZI Mathilde, Pharmacien, Chargée Affaires Réglementaires, Les Laboratoires Pierre
Fabre – PARIS

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Asseseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

Mise à jour – octobre 2025

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Mathieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE

Mathieu INRAE
Marie-Noëlle INRAE
Nathalie INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 06/12/2024

L'étudiant

Laurine BAUERLE

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui j'aimerais témoigner ma gratitude.

A mon jury de thèse,

Madame Laurence DOUZIECH,

Je tiens à vous remercier pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la co-direction et la présidence de cette thèse.

Merci également de nous avoir transmis votre savoir-faire avec tant de pédagogie durant ces années passées à la faculté. Vous trouverez dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

Sincères remerciements.

Madame Stéphanie DURLIN,

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de diriger ce travail dans des délais aussi contraints et de me faire l'honneur d'en évaluer la qualité. Merci d'être toujours un soutien si précieux dans notre collaboration. Je suis très heureuse de pouvoir continuer à travailler avec toi dans cette nouvelle expérience professionnelle.

Madame Yosra TKITEK,

Je te remercie sincèrement de l'intérêt que tu as porté à mon travail et de me faire l'honneur de juger ma thèse. Merci pour ta gentillesse, tes conseils et ta bonne humeur quotidienne. C'est un véritable plaisir de travailler à tes côtés.

Madame Mathilde BENAZIZI,

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour les moments partagés ensemble ces dernières années et pour tes précieux conseils.

Aux entreprises qui m'ont accueillie durant mes diverses expériences professionnelles,

Aux équipes de Capsugel et Servier Gidy,

Je vous remercie de m'avoir accueilli respectivement en stage en 2^{ème} et 5^{ème} année de Pharmacie. Vous m'avez transmis l'envie d'exercer le métier de Pharmacien dans le domaine de l'Assurance Qualité.

A SH Consulting,

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux et votre disponibilité tout au long de mon alternance. Un grand merci à Margot, qui m'a inspirée ce sujet de thèse et m'a formée aux audits. Merci également à Mao et Céline pour tous ces moments partagés, dont je garde de merveilleux souvenirs.

A Atessia,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et pour tous les projets que vous m'avez confiés durant ces années à vos côtés, qui m'ont permis d'évoluer rapidement. Un merci tout particulier à mon équipe Qualité, Antoine et Amélie, pour avoir été de si bons collègues et amis.

A Strategiqua,

Je vous remercie de votre confiance et de l'opportunité que vous m'offrez de poursuivre et d'enrichir ma carrière professionnelle à vos côtés. Merci à tous pour votre accueil et votre gentillesse.

A l'ensemble des personnes rencontrées durant ces années d'études,

A tous ceux que j'ai rencontré en PACES, à la faculté de Pharmacie de Tours, ainsi qu'à ceux du Master RMQIS de Bordeaux (plus particulièrement à Manon, Amélie, Mathilde, Juliette),
Merci à tous, vous avez rendu ces études mémorables.

A ma famille,

A mes parents,

Je vous dédie cette thèse. Merci de m'avoir toujours soutenue durant ces longues années d'étude. Merci pour vos encouragements dans les moments difficiles et pour toutes vos attentions et votre aide qui ont facilité mon quotidien. Je suis tellement reconnaissante de pouvoir compter sur vous à chaque étape de ma vie ; si j'en suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à vous.

A ma sœur et mon frère, Noémie et Nathan,

Merci pour tout, pour ces moments passés et ceux à venir qui seront toujours merveilleux. À vous, sur qui je sais pouvoir compter lorsque j'en ai besoin, vous savez que la réciprocité est également vraie.

A mes grands-parents,

Merci d'être toujours présents pour nous tous et d'avoir rempli notre enfance de souvenirs. Merci pour votre soutien durant toutes ces années, ainsi que pour toutes ces semaines de révisions passées chez vous à Saint Lambert et pour votre aide quotidienne. Et plus particulièrement à toi, Mamie, à qui je dois une grande partie de ma réussite. Jusqu'au bout, en relisant cette thèse, tu auras participé à ces études. Merci infiniment.

A la famille Prunier,

À vous tous avec qui j'ai partagé tant de moments géniaux, merci d'être vous. Vous savez déjà tout.

A Antoine,

Merci pour ton soutien inestimable tout au long de ces études et de ce projet. Ta patience, tes encouragements et ton amour m'ont été d'une aide précieuse, surtout dans les moments les plus difficiles. Merci de toujours croire en moi et d'être mon pilier au quotidien. Je suis impatiente de découvrir tous les projets que nous allons créer ensemble.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	13
LISTE DES FIGURES.....	15
LISTE DES TABLEAUX.....	16
Introduction.....	17
PARTIE I : CONTEXTE ET ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE	20
1. L'industrie pharmaceutique en France.....	20
1.1. Contexte.....	20
1.2. La notion de laboratoire « Exploitant ».....	20
1.3. Le Pharmacien Responsable.....	22
2. L'Assurance Qualité en industrie pharmaceutique	24
2.1. Définitions.....	24
2.2. Le système de management de la qualité.....	24
3. Environnement réglementaire	27
3.1. La réglementation appliquée aux audits pharmaceutiques	27
3.1.1. ISO 19011 : 2018	28
3.1.2. ISO 9001 : 2015	29
3.1.3. Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance	29
3.1.4. Les Bonnes Pratiques de Fabrication	29
3.1.5. Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros	31
3.2. La réglementation appliquée à la maîtrise des sous-traitants.....	31
3.2.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution	31
3.2.2. L'ICH Q10.....	33
PARTIE II : LA MAÎTRISE DES SOUS-TRAITANTS PHARMACEUTIQUES	34
1. Définition et contexte général.....	34
2. Processus de maîtrise des sous-traitants.....	37
2.1. La sélection du sous-traitant.....	39
2.1.1. Identification du besoin	39

2.1.2.	Rédaction du cahier des charges de description de l'activité sous-traitée.....	40
2.1.3.	Choix et évaluation des sous-traitants	40
2.1.4.	Sélection finale du sous-traitant	41
2.2.	La qualification du sous-traitant	41
2.3.	Le suivi du sous-traitant	41
<i>PARTIE III : LES AUDITS PHARMACEUTIQUES</i>		43
1.	<i>Définition</i>	43
2.	<i>Les différents types d'audits.....</i>	46
2.1.	Sources des audits externes.....	47
2.2.	Les modalités de réalisation des audits	48
3.	<i>Préparation et mise en place d'un programme d'audit.....</i>	49
3.1.	Définition	49
3.2.	Méthodologie et déploiement de l'analyse de risque.....	50
3.3.	Programme d'audit annuel.....	52
4.	<i>Le déroulement d'un audit</i>	54
4.1.	La préparation de l'audit.....	55
4.2.	La réalisation de l'audit.....	56
4.2.1.	La réunion d'ouverture	57
4.2.2.	La visite du site et la revue du système Qualité	57
4.2.3.	Le constat des non-conformités.....	58
4.2.4.	La réunion de clôture.....	60
5.	<i>Les livrables post-audit</i>	60
6.	<i>Le suivi des CAPA</i>	61
6.1.	Qu'est-ce qu'une CAPA ?.....	61
6.2.	Le suivi des CAPA post-audit	62
7.	<i>Les techniques de l'audit</i>	63
7.1.	La communication en audit (32).....	63
7.1.1.	Le questionnaire	64
7.1.2.	La reformulation	65

7.1.3.	L'écoute active.....	66
7.1.4.	La communication non verbale et para verbale (37)	66
7.2.	Le comportement en audit.....	66
8.	<i>Évaluation et habilitation des auditeurs.....</i>	67
8.1.	Généralités.....	67
8.2.	Modalités d'habilitation des auditeurs	68
8.2.1.	Formation initiale.....	68
8.2.2.	Formation continue.....	72
<i>PARTIE IV : EXEMPLE D'UNE DEMARCHE DE MUTUALISATION DES AUDITS.</i>		73
1.	<i>Définition.....</i>	73
2.	<i>Contexte appliqué aux audits.....</i>	74
3.	<i>La démarche de mutualisation.....</i>	74
3.1.	La communication aux clients	74
3.2.	La communication aux audités.....	75
3.3.	Prospection via le site de l'ANSM.....	76
3.4.	La communication trimestrielle.....	76
4.	<i>Les bénéfices de la mutualisation</i>	77
4.1.	Les avantages du fournisseur/sous-traitant	77
4.2.	Les avantages du Donneur d'Ordre	78
4.3.	Les avantages du prestataire externe (cabinet de conseil).....	79
5.	<i>Les inconvénients de la mutualisation</i>	80
6.	<i>Les outils applicables aux audits mutualisés.....</i>	81
6.1.	Tableau de suivi des audits mutualisés	81
6.2.	Processus d'un audit mutualisé	82
7.	<i>Indicateurs et résultats</i>	83
7.1.	Contexte.....	83
7.2.	Définition	83

7.3. Résultats	84
<i>Conclusion.....</i>	89
<i>Bibliographie</i>	90
Annexe 1 : Exemple de planning d’une journée d’audit (production d’articles de conditionnement)	93
Annexe 2 : Exemple d’un sommaire d’un rapport d’audit d’un site fabricant	95

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AFNOR	Association Française de Normalisation
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AQ	Assurance Qualité
BPDG	Bonnes Pratiques de Distribution en Gros
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPPV	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
CAPA	<i>Corrective Action Preventive Action</i> – Action Corrective Action Préventive
CDMO	Contract Development and Manufacturing Organization
CSP	Code de la Santé Publique
CV	Curriculum Vitae
DO	Donneur d'Ordre
EWG	Expert Working Group
GMP	Good Manufacturing Practices
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ISO	International Organization for Standardization
LEEM	Les Entreprises du Médicament

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDCA	Plan Do Check Act
PR	Pharmacien Responsable
PRI	Pharmacien Responsable Intérimaire
SIPOC	Suppliers Inputs Process Outputs Customers
SMART	Spécifique Mesurable Atteignable Pertinent Temporel

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La responsabilité pharmaceutique en France	23
Figure 2 : Relation Donneur d'Ordre - Sous-traitant	36
Figure 3 : Processus de maîtrise des sous-traitants via la méthodologie SIPOC	37
Figure 4 : les étapes du processus maîtrise des sous-traitants	39
Figure 5 : Référentiels d'audit – Pyramide documentaire	44
Figure 6 : Méthodologie générale de mise en place d'un programme d'audit	50
Figure 7 : Processus d'analyse de risque	52
Figure 8 : PDCA d'un audit externalisé	55
Figure 9 : Processus de réalisation d'un audit – Exemple d'un site fabricant	57
Figure 10 : Processus de réalisation de l'audit	63
Figure 11 : Processus de communication	64
Figure 12 : Processus de questionnement lors d'un audit	65
Figure 13 : Exemple de processus d'habilitation initiale d'un auditeur	71
Figure 14 : Exemple de processus de réalisation d'un audit mutualisée	82
Figure 15 : Nombre d'audits et taux de mutualisation associé pour chaque mois en 2021	85
Figure 16 : Nombre d'audits et taux de mutualisation associé pour chaque mois en 2022	86
Figure 17 : Nombre d'audits sur l'année 2021 et somme du nombre de DO pour chaque mois	87
Figure 18 : Nombre d'audits sur l'année 2022 et somme du nombre de DO pour chaque mois	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : les 3 types de processus de l'approche processus.....	25
Tableau II : Les différents types d'audits	Erreur ! Signet non défini.
Tableau III : Définitions des criticités des écarts	59
Tableau IV : Exemple d'une action corrective mise en place par le site audité à la suite d'un écart mineur (m).....	62
Tableau V : Exemple d'habilitation initiale des auditeurs en fonction de leur expérience au sein d'un cabinet de conseil/prestataire de services	69

Introduction

Le médicament est défini par le Code de la Santé Publique (CSP), au sein de l'article L5111-1, comme tel : « *On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » (1).

Le Code de la Santé Publique (CSP), définit également le terme de spécialité pharmaceutique, au sein de l'article L5111-2 : « *On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale.* » (2).

Afin de pouvoir être commercialisées, les spécialités pharmaceutiques doivent obtenir préalablement une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le laboratoire pharmaceutique est en charge de la demande de cette autorisation et se doit de constituer un dossier comprenant des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, pour l'indication revendiquée (3).

En effet, garantir la protection des patients en assurant la qualité, l'efficacité ainsi que la sécurité des médicaments, à chaque étape de son cycle de vie, est le principal défi de l'industrie pharmaceutique. La réglementation devenant de plus en plus stricte dans ce domaine, les industries de santé se doivent de mettre en place un système d'assurance de la qualité robuste et maîtrisé, permettant de prévenir et réduire fortement le risque d'apparition de non-conformités.

Dans un contexte de mondialisation et d'évolution rapide de l'industrie pharmaceutique, la sous-traitance est devenue aujourd'hui une pratique courante. Depuis son apparition dans les années 80, les sous-traitants sont passés d'un rôle de fournisseurs ponctuels à celui de partenaires stratégiques avec lesquels les industries pharmaceutiques souhaitent collaborer sur le long terme (4). La production pharmaceutique est une des activités qui repose de plus en plus sur des

partenariats avec des sous-traitants spécialisés pouvant offrir des compétences et des technologies avancées. Ces sous-traitants de production peuvent être également appelés façonniers ou CDMO (« Contract Development Manufacturing Organisations »). Cependant, cette dépendance accrue souligne l'importance d'une bonne maîtrise de ces sous-traitants qui joue un rôle essentiel dans l'assurance de la qualité du médicament et donc de la sécurité des patients.

Dans ce contexte, les audits constituent un outil central dans la maîtrise des sous-traitants. Ils sont d'ailleurs une obligation réglementaire et, permettent de sélectionner, qualifier, et suivre ces derniers. Ils sont également un moyen pour le Donneur d'Ordre (DO) d'installer une relation de confiance avec son sous-traitant. Un audit est un outil d'amélioration continue efficace qui permet de mettre en évidence des axes d'amélioration ou permet la mise en place d'actions préventives ou correctives en cas de détection de non-conformités.

La mutualisation des audits consiste à effectuer l'audit d'un même sous-traitant pour plusieurs donneurs d'ordre (5). Cette pratique offre de nombreux bénéfices et constitue parfois la seule option pour certains laboratoires pharmaceutiques de contrôler leurs sous-traitants.

Tout au long de cette thèse, nous verrons comment la mutualisation des audits contribue à une maîtrise efficace des sous-traitants par les laboratoires pharmaceutiques.

Le début de mon expérience professionnelle se déroulant au sein de cabinets de conseil/prestataire de services, nous prendrons comme exemple les audits effectués par un prestataire de services. En effet, les laboratoires peuvent décider de sous-traiter plusieurs activités pharmaceutiques à des prestataires de services dont l'activité d'audit (exemple d'un cabinet de conseil). Cela offre plusieurs avantages tels qu'une expertise spécialisée, une réduction des coûts associés à l'activité déléguée, un gain de temps, ainsi que la réalisation d'audits mutualisés par exemple.

Nous aborderons dans un premier temps l'industrie pharmaceutique en France, l'Assurance Qualité au sein de l'industrie pharmaceutique ainsi que les différents référentiels et leurs exigences applicables à la maîtrise des sous-traitants et aux audits. Ensuite, nous verrons respectivement les processus de gestion des sous-traitants et des audits pharmaceutiques.

Enfin, la dernière partie de cette thèse sera consacrée au processus de mutualisation des audits et à la manière dont ces audits peuvent jouer un rôle clé dans la gestion des sous-traitants.

PARTIE I : CONTEXTE ET ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

1. L'industrie pharmaceutique en France

1.1. Contexte

En France, certaines activités et opérations pharmaceutiques relèvent du monopole pharmaceutique et sont sous la responsabilité des « établissements pharmaceutiques ».

Selon l'article L5124-1 du Code de la Santé Publique, « *La fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments [...] ainsi que l'exploitation de spécialités pharmaceutiques [...] ne peuvent être effectuées que par des établissements pharmaceutiques* » (6).

Chaque établissement pharmaceutique doit se voir accorder une autorisation d'ouverture par les autorités compétentes françaises (ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) avant d'exercer ses activités spécifiques (une autorisation d'ouverture par site) (7).

L'article R5124-2 du Code de la Santé Publique identifie et définit plusieurs types d'établissements pharmaceutiques (15 au total) relatifs aux médicaments à usage humain. Les établissements les plus courants sont les suivants (8) :

- Fabricant ;
- Importateur ;
- Exploitant ;
- Dépositaire ;
- Grossiste-Répartiteur.

Ces établissements sont autorisés et contrôlés par l'ANSM et contrôlent l'ensemble de la chaîne de fabrication et de distribution du médicament.

1.2. La notion de laboratoire « Exploitant »

En Europe, le cadre juridique relatif aux médicaments est principalement décrit par la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette Directive a été transposée en France dans le Code de la Santé Publique (CSP) (9).

Concernant les activités de distribution en gros au niveau de l'Europe, 3 statuts peuvent être définis (9) :

- Le titulaire de l'AMM qui est responsable de la mise sur le marché ainsi que de la pharmacovigilance, le suivi et retrait des lots et des activités de promotion ;
- Le fabricant qui dispose d'une autorisation d'ouverture accordée par l'État Membre où sont réalisées les opérations ;
- Le distributeur qui effectue les opérations de distribution en gros.

Le statut d'Exploitant, non défini au sein de la réglementation européenne, est ainsi une traduction en droit national de la notion de distributeur en gros à laquelle sont associées des obligations nouvelles propres au responsable de la mise sur le marché (9).

La notion de laboratoire « Exploitant » est donc spécifique à la France. L'établissement Exploitant est responsable de la mise sur marché du médicament en France (9). La responsabilité de cette mise sur le marché est partagée avec le titulaire de l'AMM.

L'article R5124-2 du Code de la Santé Publique définit le statut d'établissement Exploitant comme tel (8) :

« Exploitant, l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments [...] L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes ».

L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché [...] soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit. ».

Au niveau national, tout établissement souhaitant distribuer des médicaments à partir de la France et sur le sol français doit disposer du statut d'établissement pharmaceutique Exploitant.

Ce dernier est responsable de l'exploitation de médicaments dont il est titulaire de l'AMM, pour le compte du titulaire de l'AMM ou conjointement avec le titulaire de l'AMM.

L'exemple pris tout au long de cette thèse sera celui d'un titulaire d'AMM ou/et établissement Exploitant devant auditer un de ses sous-traitants de fabrication, l'audit étant, dans cet exemple, sous-traité à un prestataire de service (cabinet de conseil).

1.3. Le Pharmacien Responsable

Autre que la notion d'établissement Exploitant, la réglementation pharmaceutique française impose une autre spécificité qu'il est important de rappeler au sein de cette thèse : le Pharmacien Responsable (PR).

Le PR est un pilier du système pharmaceutique français qui s'assure que les médicaments sont mis à disposition des patients avec la qualité requise et le profil de sécurité approprié. Chaque établissement pharmaceutique doit disposer d'un PR.

Plusieurs conditions doivent être respectées en tant que Pharmacien Responsable :

- Pharmacien français ;
- Résidant et travaillant en France ;
- Niveau d'expérience devant être reconnu par l'Ordre des Pharmaciens :
 - Être Docteur en Pharmacie et inscrit à la section B de l'Ordre nationale des Pharmaciens ;
 - Pour les entreprises ayant une activité de fabrication : Un minimum de 6 mois d'expérience en contrôle de qualité est requis, dans le cadre d'un cursus de 6 années d'études en pharmacie ;
 - Pour les entreprises ayant uniquement une activité d'exploitant (sans fabrication) : Une expérience de 6 mois en pharmacovigilance et suivi de lots est demandée.

L'article R5124-36 du CSP définit ses différentes missions dont les suivantes (non exhaustif) (10) :

- Organiser et surveiller l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise en fonction des activités du site pharmaceutique, notamment pour un laboratoire exploitant :
 - La publicité ;

- L'information médicale et pharmaceutique ;
- La Pharmacovigilance ;
- La distribution, le transport ;
- Le suivi, le retrait des lots.
- Signer les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché ;
- Veiller à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments ;
- Désigner un Pharmacien Responsable Intérimaire (PRI). Le PR a également autorité sur les pharmaciens délégués et adjoints inscrits à l'Ordre au sein de son établissement.

L'article R5124-19 du CSP précise la notion suivante concernant la responsabilité pharmaceutique en France :

« Tout acte pharmaceutique est effectué sous le contrôle effectif d'un pharmacien qui remplit les conditions d'exercice de la pharmacie en France » (11).

Cette notion de responsabilité pharmaceutique est schématisée au sein de la figure 1 :

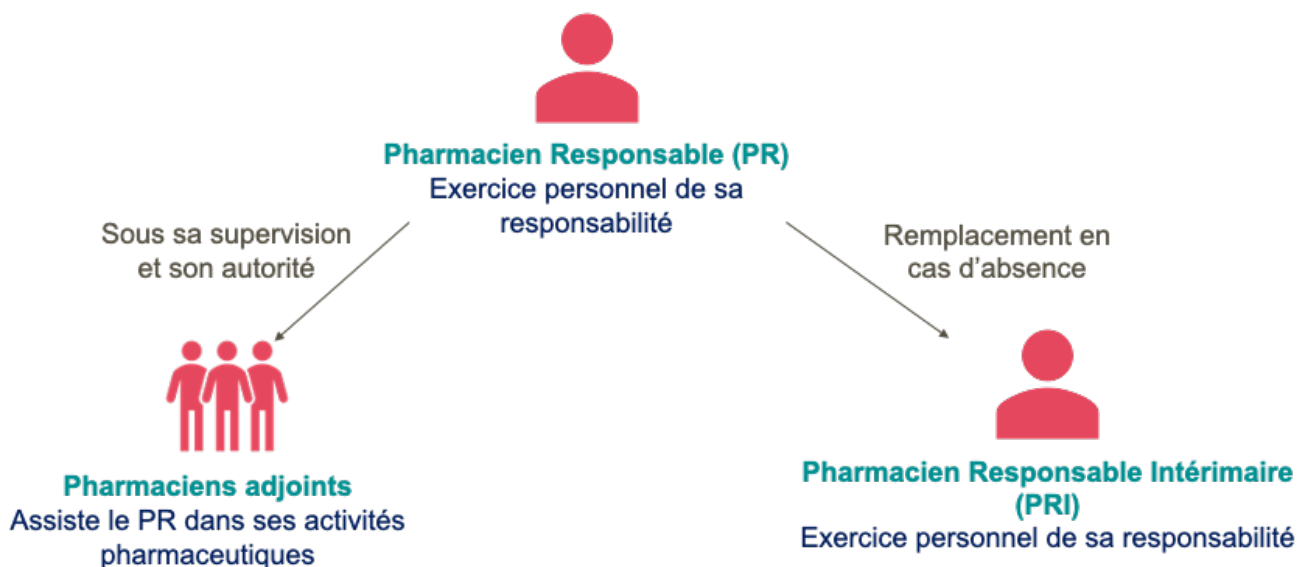


Figure 1 : La responsabilité pharmaceutique en France

2. L'Assurance Qualité en industrie pharmaceutique

2.1. Définitions

La norme ISO 9000 : 2015 apporte plusieurs définitions importantes à définir comme (12) :

- La qualité : « *aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences* » ;
- L'assurance qualité : « *Partie du management de la qualité visant à donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité* » ;
- Le management de la qualité : « *activités coordonnées pour orienter et diriger un organisme relatif à la qualité* ». La norme précise également que le management de la qualité inclut généralement l'établissement d'une politique qualité, d'objectifs qualité, la planification de la qualité, la maîtrise de la qualité, l'assurance de la qualité et l'amélioration de la qualité.

L'Assurance Qualité désigne donc l'ensemble des processus mis en place pour garantir que les produits pharmaceutiques respectent les standards de qualité requis. La qualité n'est pas focalisée uniquement sur le produit mais sur l'ensemble des processus associés.

Le domaine de l'assurance qualité s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue. En effet, le but est de fixer des objectifs à atteindre pour obtenir un niveau de qualité élevé mais qu'il est toujours possible d'améliorer.

2.2. Le système de management de la qualité

La mise en œuvre d'un système de management de la qualité (SMQ) est une décision stratégique de l'entreprise qui peut emmener à une amélioration de ses performances globales.

Un système de management de la qualité est un ensemble de processus, procédures et responsabilités qui visent à mettre en place, contrôler et mettre à jour la politique et les objectifs de l'entreprise en termes de qualité (13).

Le système de management de la qualité repose sur 7 principes à respecter pour sa mise en œuvre. Ces principes sont développés au sein de la norme ISO 9000 : 2015 et ont été pris en compte pour l'élaboration de la norme ISO 9001 : 2015 relative aux systèmes de management de la qualité spécifiant certaines exigences.

Ces 7 principes sont les suivants (14) :

- **Orientation client** : La satisfaction du client est la priorité. Les organisations doivent comprendre et répondre aux besoins présents et futurs de leurs clients.
- **Leadership** : La direction joue un rôle clé dans la mise en place d'une direction claire, de valeurs et d'objectifs communs pour garantir que tout le personnel soit impliqué dans l'atteinte des objectifs.
- **Implication du personnel** : Tous les niveaux du personnel doivent être engagés et impliqués dans le processus. Leur compétence, leur motivation et leur implication contribuent à l'efficacité de l'organisation.
- **Approche processus** : L'approche processus consiste notamment à déterminer les processus de l'entreprise, leurs interactions et des critères de surveillance. Cela permettra de piloter chaque processus, d'analyser leurs performances et de mettre en œuvre des actions d'amélioration.

La norme ISO 9000 : 2015 définit un processus comme un « *ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté* ».

Les processus sont généralement regroupés en 3 catégories, présentées au sein du tableau I (15) :

Tableau I : les 3 types de processus de l'approche processus

Processus de réalisation	Processus support	Processus de management
Contribue directement à la réalisation du produit ou du service : de l'identification du besoin client jusqu'à sa satisfaction.	Contribuent au bon déroulement des autres processus en leur apportant les ressources nécessaires (ressources humaines, documentation, maintenance, etc.).	Contribuent à la détermination de la stratégie, politique qualité, au déploiement des objectifs à travers l'ensemble des processus de l'entreprise. Ils permettent leur pilotage et la mise en place d'actions d'amélioration.

L'ensemble des processus de l'entreprise peuvent être représentés à travers une cartographie des processus permettant un pilotage optimal de l'organisme ainsi qu'une vue globale de son fonctionnement.

L'ISO 9001 : 2015 schématise les éléments d'un processus via la méthode du SIPOC selon les abréviations suivantes :

- S pour « *suppliers* » représentant les sources d'éléments d'entrée ;
- I pour « *input* » correspondant aux éléments d'entrée du processus ;
- P pour « *process* » désignant le processus de réalisation ;
- O pour « *output* » correspondant aux éléments de sortie du processus ;
- C pour « *customer* » représentant les destinataires des éléments de sortie.

Cette méthode offre une vue globale, claire et concise d'un processus et représente l'interaction entre ses éléments.

Au sein de cette thèse, nous verrons un exemple de cette méthodologie, appliqué à la maîtrise des sous-traitants.

- **Amélioration continue** : L'amélioration continue d'un SMQ a pour but d'augmenter la performance interne ainsi que la satisfaction des clients.

Ce principe doit être un objectif permanent de l'entreprise et est régulièrement représenté par le cycle « PDCA », connu également sous le nom de « roue de Deming » (le statisticien William Edwards Deming a popularisé cette méthode au Japon dans les années 50 (17)). Il s'agit d'un cycle dont les étapes s'enchaînent et permettent d'améliorer le processus en continu.

Les 4 étapes de ce processus PDCA sont retrouvées au sein de son nom :

- « **Plan** » - Planifier : il s'agit de l'établissement des objectifs et des ressources nécessaires à ce processus ainsi qu'identifier et prendre en compte les risques et opportunités relatifs au processus ;
- « **Do** » - Réaliser : il s'agit de la mise en place de ce qui a été planifié ;
- « **Check** » - Vérifier : il s'agit de l'évaluation du processus et son efficacité par rapport aux exigences définies en amont ainsi que du compte rendu des résultats ;

- « **Act** » - Agir : il s'agit de la mise en place d'actions afin d'améliorer les performances.

Un exemple du cycle « PDCA » ou « roue de Deming » sera proposé lors de cette thèse et s'appliquera au processus d'audit.

- **Prise de décision fondée sur des preuves** : Les décisions doivent être prises en se basant sur des données fiables et sur une analyse factuelle. Cela conduit à une meilleure objectivité et confiance dans la prise de décision.
- **Management des relations avec les parties intéressées** : Une bonne gestion des relations avec les parties prenantes (fournisseurs, partenaires, etc.) permet d'optimiser les performances de l'entreprise à long terme. Pour cela, il est primordial de définir les objectifs et obligations de ces sous-traitants ainsi que de suivre et d'évaluer leurs performances. Ce principe sera abordé et développé au sein de la partie II de cette thèse.

3. Environnement réglementaire

De nombreux référentiels applicables à l'industrie pharmaceutique permettent de définir un cadre réglementaire et ont comme objectif commun la qualité des médicaments produits et la sécurité du patient.

3.1. La réglementation appliquée aux audits pharmaceutiques

Les audits sont des exigences réglementaires. Les termes « audit » ou « auto-inspection » sont retrouvés dans plusieurs référentiels/normes pharmaceutiques en vigueur, implicitement ou explicitement.

Certains référentiels/normes emploient le terme « audit » et sont plus explicites concernant les exigences à respecter :

- ISO 19011 : 2018
- ISO 9001 : 2015
- Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV)

D'autres abordent les termes « auto-inspection », « audits internes » et ne sont pas réellement précis mais plus implicites au regard des exigences demandées par les autorités compétentes :

- Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
- Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG)

Le Guide Exploitant, élaboré par le LEEM (Les Entreprises du Médicament) est un document, non opposable, destiné aux entreprises du secteur pharmaceutique en France. Ce guide vise à assister les entreprises à respecter les réglementations et est régulièrement mis à jour pour tenir compte des changements dans la législation et des évolutions du secteur. Ce document est abordé au sein de ce chapitre car il est un outil de référence essentiel pour les audits internes et externes. Il aide les entreprises à se préparer et à évaluer leurs pratiques en précisant les mesures à adopter en matière de processus et de documentation, garantissant ainsi un suivi efficace de la qualité.

Rares sont les référentiels apportant une réelle définition de l'audit ainsi qu'une méthodologie claire. Cependant, l'audit est une exigence réglementaire et est un processus systématiquement vérifié lors des inspections par les autorités de santé. Il est donc nécessaire de se former auprès d'autres référentiels et d'étudier et interpréter au maximum les requis réglementaires au sein des textes pharmaceutiques en vigueur afin d'être en conformité avec les attentes des autorités compétentes.

3.1.1. ISO 19011 : 2018

L'ISO 19011 : 2018 « Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management » (19) est la norme internationale clé relative aux audits. Cette norme est applicable à tous les organismes devant réaliser des audits internes ou externes de systèmes de management ou devant mettre en place un programme d'audit.

Cette norme apporte une définition précise de l'audit ainsi que la méthodologie à déployer. Les techniques applicables au management d'un programme d'audit y sont retrouvées, ainsi que des précisions sur l'établissement du programme, sa bonne mise en œuvre, la surveillance de ce programme d'audit ainsi que la revue et l'amélioration de ce présent programme. La méthodologie de réalisation d'un audit est également détaillée : préparation, réalisation, clôture de l'audit, livrables et suivi de l'audit. Enfin, toute une partie est dédiée aux compétences des

auditeurs et à leur évaluation. Cette dernière partie est essentielle au bon déroulement d'un audit afin d'obtenir des conclusions d'audit les plus justes possible.

Plusieurs références à cette norme seront présentes dans la suite de cette thèse de par les définitions qui y sont exposées.

3.1.2. ISO 9001 : 2015

Au sein de la norme ISO 9001 : 2015, le terme « audit » est employé et concerne les audits internes. Les informations comprises dans le chapitre 9.2. Audit interne ainsi que la méthodologie, peuvent être extrapolées aux audits en général.

Cette norme renvoie à l'ISO 19011 afin de recevoir tous les détails concernant la réalisation d'audits.

3.1.3. Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) détaillent et abordent précisément le sujet des audits. Le module IV des « Good Pharmacovigilance Practices » (GVP) (20) est dédié spécifiquement au processus d'audits de Pharmacovigilance. Les définitions retrouvées au sein de ce module se basent sur les définitions de la norme ISO 19011.

Ce référentiel prévoit notamment les audits des sous-traitants, l'élaboration et le suivi d'un programme d'audit, la rédaction d'un rapport à la suite de l'audit. Ce document s'applique aux audits des organismes effectuant des activités de pharmacovigilance mais peut également être exploité pour tout type d'audit, en se basant sur la méthodologie et les exigences applicables.

3.1.4. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ont été mises en place en France en 1978, à partir des Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes. La version actuelle date de mai 2024 (21).

Au travers de neuf chapitres généraux et des annexes/lignes directrices, l'OMS définit les BPF comme (22) « *un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché* ».

Les BPF permettent de comprendre les exigences de la réglementation européenne relatives à la fabrication des médicaments. Il s'agit d'un des référentiels applicables pour les produits de santé ayant une AMM pour le marché français. Ce référentiel est opposable et est utilisé par les inspecteurs et auditeurs lors des inspections par les autorités compétentes ou les audits.

Les BPF se composent de 4 parties différentes ainsi que des annexes et Lignes Directrices qui viennent compléter quelques notions spécifiques.

Plusieurs principes fondamentaux sont tirés des BPF et permettent leur mise en application par les sous-traitants de fabrication. Un de ces principes est la programmation régulière d'audits qualité afin de garantir la conformité avec ce référentiel.

Cependant, les Bonnes Pratiques de Fabrication ne permettent pas d'obtenir des informations complètes à propos des audits et du processus devant être mis en place. La définition de l'audit ainsi que la méthodologie à appliquer ne sont pas détaillées.

Les termes « audit » et « auto-inspection » sont mentionnés au sein de plusieurs chapitres des BPF (1,7,9...). L'objectif étant de vérifier l'efficacité du Système Qualité Pharmaceutique, de maîtriser les fournisseurs/sous-traitants, de mettre en place des actions à la suite de non-conformités, etc. Les audits entrent dans une démarche d'amélioration continue.

Le chapitre 7 concernant les activités externalisées indique que les prestataires/sous-traitants doivent être évalués avant l'externalisation de l'activité concernée et leur performance doit être suivie et contrôlée. L'audit est un des outils d'évaluation et de suivi.

Le chapitre 9, dédié aux auto-inspections, mentionne la notion suivante : « *l'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des BPF et de proposer les mesures correctives nécessaires* ».

Enfin, la partie III des BPF comprenant notamment l'ICH Q9 (Gestion du Risque Qualité) est étroitement liée aux audits. En effet, la gestion du risque qualité est intégrée à part entière au sein des processus d'audits. La périodicité, planification et le champ des audits sont basés sur une notion de risque. Cette notion sera abordée plus en détail dans la suite de cette thèse.

3.1.5. Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) sont relatives à la distribution en gros de médicaments à usage humain réalisée par les établissements pharmaceutiques (23). Ce référentiel s'applique notamment aux fabricants, exploitants, importateurs, dépositaires et grossistes-répartiteurs. Son objectif est de garantir la qualité des médicaments jusqu'à leur livraison au destinataire final qui doit être autorisé ou habilité à délivrer des médicaments au public ou à les utiliser (24). Ce référentiel vient compléter les Bonnes Pratiques de Fabrication. Il fait partie du système de gestion de la qualité.

Au sein des Bonnes Pratiques de Distribution, les « auto-inspections » sont abordées au chapitre 8. Ce chapitre 8 est très court et synthétique mais plusieurs exigences implicites y sont retrouvées : des programmes d'audit doivent être établis et suivis, les auditeurs doivent être qualifiés et habilités, la réglementation doit être respectée et enfin, des mesures doivent être mises en place à la suite des écarts de l'audit (enregistrés au sein du rapport d'audit).

Ce chapitre 8 reprend le principe développé dans les BPF et montre que les audits sont également une exigence réglementaire dans le domaine de la distribution pharmaceutique.

3.2. La réglementation appliquée à la maîtrise des sous-traitants

La gestion des sous-traitants au sein de l'industrie pharmaceutique est encadrée par plusieurs référentiels réglementaires dont certains sont présentés ci-dessous.

3.2.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution

Ces deux référentiels sont composés de courts chapitres relatifs aux activités externalisées. Peu de détails sont fournis au sein de ces référentiels : certains points donnent des orientations afin d'assurer la maîtrise des activités externalisées, tout en laissant une certaine flexibilité dans la manière de gérer les opérations.

Ainsi, les BPF et BPDG soulignent quelques principes clés concernant la maîtrise des activités externalisées, tels que :

- **La qualification du sous-traitant** préalablement à toute externalisation d'une activité.

Les BPF précisent la mention suivante au sein du chapitre 7 : « *Avant d'externaliser des activités, le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées.* » (21).

Les BPDG abordent, au sein du chapitre 7 également, une notion similaire mentionnant la nécessité d'un audit avant de débiter l'activité externalisée : « *Le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer les compétences du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé et de s'assurer, dans le cadre du contrat et au moyen d'audits, du respect des principes des lignes directrices des BPDG. Un audit du sous-traitant doit être réalisé avant le début des activités sous-traitées et à chaque modification.* » (24)

- **La maîtrise des sous-traitants** doit être effectuée **selon le principe de gestion du risque qualité**, autant au niveau de la technique utilisée pour déterminer la criticité des sous-traitants qu'au niveau de la détermination de la fréquence des audits selon le risque qu'engendrent les activités sous-traitées.

En effet, les référentiels indiquent au sein de leur chapitre 7 :

- BPF : « *Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité* » (21) ;
- BPDG : « *La fréquence de l'audit doit être définie en fonction du risque, lequel dépend de la nature des activités de sous-traitance.* » (24).

- **L'évaluation et la revue de l'activité sous-traitée** (notamment par le biais d'audits, à fréquence définie).

Selon les BPF : « *Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée* » (21), tandis que selon les BPDG les audits sont mentionnés explicitement comme technique d'évaluation du sous-traitant : « *Le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer les compétences du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé et de s'assurer, dans le cadre du contrat et au moyen d'audits, du respect des principes et des lignes directrices des BPDG.* » (24).

- Obligation de **disposer d'un contrat de sous-traitance** entre les deux parties.

Les référentiels abordent cette exigence de la même manière dans les chapitres dédiés aux activités externalisées : « *Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie.* » (21) (24).

3.2.2. L'ICH Q10

Le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH en anglais : « *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* ») a été créé en 1990. C'est une structure internationale rassemblant les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis. Ce conseil a pour but l'harmonisation des données et règlements afin de s'assurer de la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments enregistrés par les différents pays participants (25).

Pour cela, l'ICH émet des lignes directrices harmonisées développées par un groupe de travail spécifique appelé « *Expert Working Group* » (EWG) qui sont par la suite soumises à délibération par les instances réglementaire (26).

L'ICH Q10 concernant le système qualité pharmaceutique a été rendue effective en juin 2008. La ligne directrice décrit l'organisation à mettre en œuvre afin d'assurer un management de la qualité efficace. Certains principes de la norme ISO 9001 sont retrouvés au sein de l'ICH Q10.

L'ICH Q10 a été intégrée à la partie III des Bonnes Pratiques de Fabrication nommée « Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication » comprenant également l'ICH Q9 relative à la gestion du risque qualité. Le contenu de l'ICH Q10 est donc opposable pour les établissements pharmaceutiques (27).

Les activités sous-traitées sont définies comme les « *activités conduites par un accepteur d'ordre (contractant) en vertu d'un accord écrit avec un donneur d'ordre* » (21). Une sous-partie au point 2.7. de l'ICH Q10 est dédiée à la « Gestion des activités sous-traitées et des composants achetés ».

Certaines exigences à respecter par les établissements pharmaceutiques y sont mentionnées, telles que (21) :

- Une **qualification du sous-traitant** est nécessaire avant le démarrage de toute activité externalisée : « *Évaluer, avant tout externalisation d'une opération ou sélection d'un*

fournisseur, l'aptitude et les compétences de l'éventuel contractant à exercer l'activité ou à fournir les composants, au travers d'une chaîne de décision bien définie (par exemple, par des audits, une qualification, une évaluation du composant) » ;

- Une **évaluation du sous-traitant** (par le biais des audits notamment) : *« Surveiller et examiner la performance du contractant ou la qualité des matières provenant du fournisseur. » ;*
- Une **gestion qui repose sur la notion de risque** comme précisé au sein des Bonnes Pratiques : *« L'entreprise pharmaceutique doit s'assurer, du fait de sa responsabilité finale, de la mise en place des processus nécessaires au contrôle des activités sous-traitées et de la qualité des composants achetés. Ces processus doivent intégrer la question du risque qualité » ;*
- La **mise en place d'un contrat** afin de cadrer l'activité sous-traitée et d'identifier les rôles et responsabilités de chaque Partie : *« Définir les responsabilités et les processus de communication pour les activités des parties impliquées liées à la qualité. En ce qui concerne la sous-traitance, cela doit faire l'objet d'un accord écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant. ».*

PARTIE II : LA MAÎTRISE DES SOUS-TRAITANTS PHARMACEUTIQUES

1. Définition et contexte général

La Loi n°75-1334 du 31 décembre 1975, relative à la sous-traitance, définit l'opération de sous-traitance comme étant : *« l'opération par laquelle un entrepreneur confie par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant, tout ou partie de l'exécution du contrat d'entreprise ou du marché public conclu avec le maître d'ouvrage. »* (28).

L'AFNOR (Association Française de Normalisation) définit les activités de sous-traitance industrielle, au sein de la norme FD X50-300, comme étant : *« Toutes les opérations concourant, pour un cycle de production déterminé à l'une ou plusieurs des opérations de conception, d'élaboration, de fabrication, de mise en œuvre ou de maintenance du produit en cause, dont une entreprise dite donneur d'ordres, confie la réalisation à une entreprise dite*

sous-traitante ou preneur d'ordres, tenue de se conformer exactement aux directives ou spécifications techniques arrêtées en dernier ressort par le donneur d'ordres » (29).

Au sein de la norme ISO 9000 : 2015, deux définitions relatives à la sous-traitance peuvent être relevées (12) :

- Le client : « *Personne ou organisme qui est susceptible de recevoir ou qui reçoit un produit ou un service destiné à, ou demandé par, cette personne ou cet organisme* » ;
- Le fournisseur : « *Organisme qui procure un produit ou un service* » (exemple : producteur, distributeur, etc.).

En résumé, un client (Donneur d'Ordre) confie une activité, potentiellement réalisable en interne, à un sous-traitant externe à l'entreprise cliente (exemple du façonnier/CDMO que l'on verra au cours de cette thèse).

Les termes de « sous-traitance » ou « activité sous-traitée » sont également interchangeables avec ceux d'« externalisation » ou « activité externalisée » que l'on peut retrouver au sein des référentiels pharmaceutiques opposables.

Durant les années 70, les entreprises regroupaient en leur sein l'ensemble des moyens humains et matériels afin d'assurer les activités de production et de vente en interne.

Les nombreuses fusions ou acquisitions ont créé d'importantes pressions d'ordre économique dans le domaine pharmaceutique : la sous-traitance (façonnage) a donc pris une importance considérable (30).

En effet, le nouveau modèle émergeant à partir des années 1980 consiste, pour les industries pharmaceutiques, à se recentrer sur le métier principal et à externaliser les métiers dits « périphériques » (30).

La sous-traitance est devenue l'un des éléments majeurs de la stratégie de certaines entreprises, en raison du besoin évident d'augmenter rapidement la rentabilité et la productivité tout en diminuant les coûts.

Cependant, le choix d'un fournisseur ou d'un sous-traitant peut avoir un impact significatif sur le développement, la production et la vente des produits pharmaceutiques (30).

Le système d'assurance qualité, qui était initialement axé sur la seule production s'est développé dans le temps :

- Sur l'ensemble de la chaîne recherche-développement- production-distribution ;
- En amont avec les fournisseurs (matières premières, articles de conditionnement, ...) ;
- En aval avec les sous-traitants auxquels il est fait appel pour des travaux de laboratoire, de production, de distribution.

L'objectif est de faire en sorte que les systèmes d'Assurance Qualité des fournisseurs/sous-traitants soient cohérents avec le système interne de l'entreprise afin d'entretenir une relation mutuellement bénéfique avec ces derniers (un des principes de l'ISO 9001 : 2015).

Les avantages du principe de « management des relations avec les parties intéressées » sont les suivants (30) :

- La création d'une forte valeur ajoutée pour les deux parties (le client et son fournisseur étant interdépendants) ;
- La flexibilité et rapidité des réactions face à la modification ou l'évolution d'un environnement (du marché, des besoins ou attentes du client, etc.) ;
- L'optimisation des coûts et des ressources.

La figure 2 schématise la relation entre le Donneur d'Ordre et son sous-traitant.

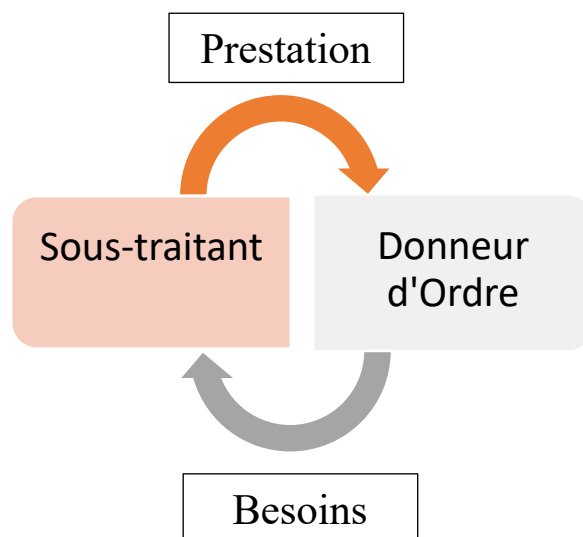


Figure 2 : Relation Donneur d'Ordre - Sous-traitant

Afin qu'elle soit concluante et efficace, la relation entre les deux parties nécessite obligatoirement :

- Une expression claire des besoins de la part du Donneur d'Ordre ;

- Un équilibre entre les prestations et les besoins : le sous-traitant doit avoir les capacités à réaliser l'activité sous-traitée, les besoins exprimés doivent s'effectuer en ce sens ;
- Un contrat garantissant la qualité de la relation entre les parties doit être mis en place.

2. Processus de maîtrise des sous-traitants

La maîtrise des sous-traitants est le processus qui permet de maintenir les sous-traitants dans un état qualifié, en continu.

Cette maîtrise des sous-traitants par les Donneurs d'Ordre est donc cruciale et peut se décomposer en un processus en plusieurs étapes : la définition du besoin, la sélection des sous-traitants, la qualification d'un sous-traitant ainsi que le suivi et la requalification du sous-traitant sélectionné.

Afin d'obtenir une vue globale de la démarche de maîtrise des sous-traitants, la méthodologie SIPOC, expliquée dans la partie I de cette thèse, a été appliquée au processus et est représentée par la figure 3.

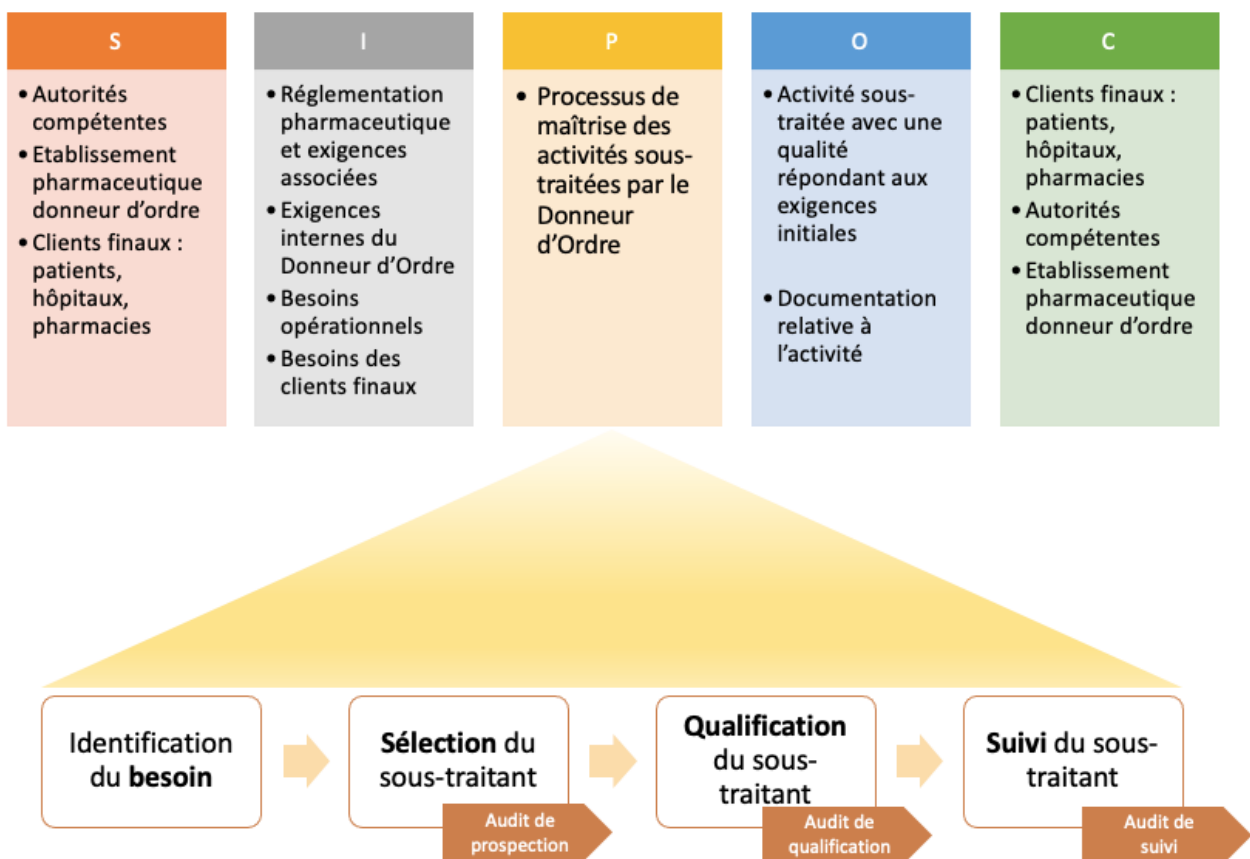


Figure 3 : Processus de maîtrise des sous-traitants via la méthodologie SIPOC

En analysant cette figure, on voit que les **données d'entrée du processus** (« *Input* ») retrouvées sont les suivantes (27) :

- La réglementation pharmaceutique et les exigences associées relatives au processus. L'ensemble de la réglementation est fournie par les autorités compétentes (exemple de l'ANSM en France) ainsi que les organismes applicables (exemple de l'AFNOR pour les normes) ;
- Les exigences internes du donneur d'ordre ;
- Les besoins opérationnels internes, majoritairement remontés par les départements de l'établissement pharmaceutique concernés comme la « Supply Chain », la production, les achats, selon l'activité sous-traitée. En effet, la décision de sous-traiter une activité peut être prise par exemple dans le cadre d'un projet spécifique : les départements ayant l'expertise requise sont alors inclus dans le processus ;
- Les besoins des clients finaux sont primordiaux à prendre en compte. En effet, l'ensemble des processus mis en place au sein des établissements pharmaceutiques visent à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

En ce qui concerne les **données de sortie du processus** (« *Output* »), deux points principaux sont identifiés :

- L'activité sous-traitée finalisée avec une qualité répondant aux exigences initiales. Ce produit fourni par le sous-traitant est à destination des clients finaux (patients, hôpitaux, pharmacies) ou à destination de l'établissement pharmaceutique donneur d'ordre ;
- La documentation relative à l'activité sous-traitée comme des documents du Système de Management de la Qualité des parties (procédure, formulaire, mode opératoire, etc.), tout document relatif à l'enregistrement et la traçabilité de données récoltées lors de l'activité sous-traitée, des documents à destination des autorités ou de l'établissement donneur d'ordre en guise d'éléments de pilotage du processus.

Après avoir analysé le processus global de la gestion des sous-traitants, nous allons aborder et décrire les différentes étapes qui composent le processus de réalisation. La figure 4 identifie les 3 étapes permettant de maîtriser un sous-traitant.

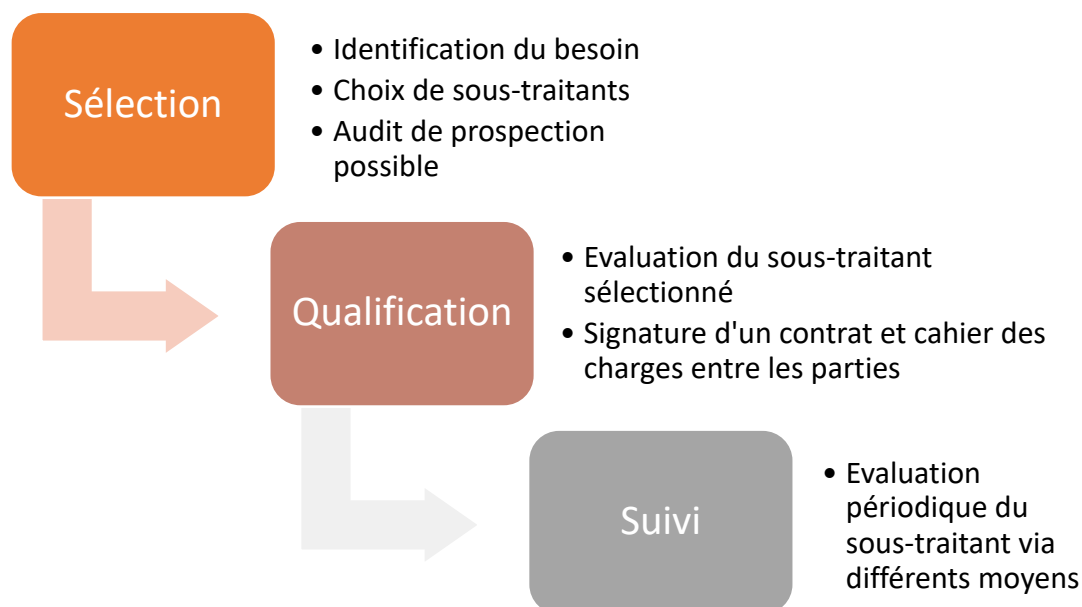


Figure 4 : les étapes du processus maîtrise des sous-traitants

2.1. La sélection du sous-traitant

Pour toute nouvelle activité de sous-traitance, la phase de sélection du sous-traitant est un processus crucial pouvant avoir un impact significatif sur la qualité, la sécurité et la conformité des produits.

Plusieurs critères vont être définis et seront à l'origine de la décision faite concernant le choix du meilleur candidat, afin d'assurer l'activité sous-traitée.

2.1.1. Identification du besoin

Cette étape consiste à définir clairement les besoins spécifiques du laboratoire en matière de sous-traitance. Il s'agit de déterminer quelles activités ou missions doivent être externalisées, telles que la fabrication, le conditionnement, le contrôle qualité, ou d'autres opérations pharmaceutiques. Cette identification inclut également l'analyse des capacités internes et des raisons pour lesquelles la sous-traitance est nécessaire (réduction des coûts, manque de capacités internes, accès à des technologies spécialisées, etc.).

2.1.2. Rédaction du cahier des charges de description de l'activité sous-traitée

Le cahier des charges est un document détaillant les spécifications techniques, réglementaires, et organisationnelles pour l'activité à externaliser. Il inclut les exigences de qualité, les normes à respecter (selon le référentiel applicable), les volumes de production, les délais, les critères de performance, ainsi que les conditions contractuelles. Ce document sert de référence pour les sous-traitants potentiels afin qu'ils comprennent clairement les attentes du laboratoire.

2.1.3. Choix et évaluation des sous-traitants

À cette étape, les sous-traitants potentiels sont identifiés et évalués en fonction de leur capacité à répondre aux besoins définis dans le cahier des charges. Un questionnaire de préqualification correspondant à un audit documentaire est transmis aux sous-traitant et un audit de prospection peut être effectué si le besoin est identifié.

Plusieurs critères de sélection sont mis en place par le laboratoire tels que (liste non exhaustive) :

- L'expérience et l'expertise technique sur des produits ou des activités de sous-traitance similaires ;
- Les délais du sous-traitant face à l'activité externalisée ;
- L'aptitude et la capacité à mener des opérations conformes aux exigences de qualité : le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le Donneur d'Ordre. Il doit, par exemple, disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent ;
- Les autorisations couvrant l'activité à sous-traiter (certificat BPF par exemple) ;
- Le questionnaire de préqualification Qualité (audit documentaire) et l'audit de prospection si nécessaire ;
- La flexibilité (capacité d'adaptation des créneaux de production par exemple).

Des critères financiers, géographiques et environnementaux sont également pris en compte pour la sélection du sous-traitant.

Un processus d'appel d'offres, suivant le type de sous-traitance, peut être utilisé pour solliciter des propositions formelles. Des évaluations de performance passées peuvent également être réalisées pour s'assurer de la fiabilité des candidats.

2.1.4. Sélection finale du sous-traitant

Cette étape implique la comparaison des offres reçues, la négociation des termes contractuels et l'évaluation finale des sous-traitants selon des critères prédéfinis, vus ci-dessus (coût, qualité, délais, flexibilité, etc.). La décision finale est prise sur la base de la meilleure adéquation globale avec les besoins du laboratoire.

2.2. La qualification du sous-traitant

La qualification vise à valider que le sous-traitant sélectionné possède les moyens et les processus nécessaires pour fournir des produits conformes aux normes de qualité et aux réglementations pharmaceutiques.

Une fois le sous-traitant sélectionné, un contrat de sous-traitance est établi entre les deux parties, ainsi qu'un contrat qualité décrivant l'activité à sous-traiter, les modalités de réalisation et des dispositions pour le suivi et la maîtrise de la performance future.

En fonction du sous-traitant et de sa criticité, un audit de qualification sur site est réalisé. C'est le cas pour un sous-traitant de fabrication. La visite sur site permet d'évaluer les locaux, les équipements, les systèmes, le Système de Management de la Qualité mis en place et la conformité à la réglementation en général. Cet audit est appelé « audit de qualification » ou « audit initial ».

Certains laboratoires peuvent demander des productions de lots tests avant le démarrage de l'activité de sous-traitance afin de s'assurer de la qualité de la production

Une fois le sous-traitant approuvé, sa qualification est documentée et la liste des sous-traitants est mise à jour par le laboratoire. Les activités de sous-traitance peuvent démarrer.

2.3. Le suivi du sous-traitant

Le suivi consiste à maintenir un contrôle continu sur la performance du sous-traitant afin de garantir la conformité permanente avec les exigences de qualité, les réglementations et les termes contractuels.

Plusieurs moyens existent afin de suivre et de s'assurer de la bonne réalisation de l'activité sous-traitée :

- **Surveillance de la performance** : Suivi régulier par le biais d'indicateurs de performance tels que la qualité des produits, le respect des délais de livraison, et la réactivité en cas de non-conformité ;
- **Revue régulière de la documentation et des processus et événements qualité** : déviations, CAPA, Change Control, réclamations, documentation relative à l'activité sous-traitée (exemple : dossiers de lors, revues qualité produit), etc. ;
- **Réunions de suivi** : Organisation de réunions régulières avec le sous-traitant pour discuter des performances, des améliorations nécessaires, et des éventuelles modifications contractuelles.
- **Audits de suivi** : Réalisation d'audits réguliers. La fréquence des audits réalisés est déterminée en fonction de la criticité du sous-traitant. Ce processus est expliqué plus en détails dans la partie III de cette thèse.
- **Requalification** : Requalification périodique pour s'assurer que le sous-traitant maintient ses standards de qualité et de conformité.

En conclusion, une maîtrise efficace des sous-traitants pharmaceutiques repose sur une sélection rigoureuse, une qualification complète, et un suivi constant. Cela permet de garantir que les produits fournis respectent les normes de qualité requises, minimisant ainsi les risques et assurant le succès à long terme de la collaboration.

Nous avons vu que l'audit est une activité clé et omniprésente dans la gestion des sous-traitants, incluant les audits de prospection (si nécessaire), de qualification et de suivi. La suite de cette thèse explorera plus en détail cette pratique pour illustrer comment elle permet d'évaluer efficacement les sous-traitants.

PARTIE III : LES AUDITS PHARMACEUTIQUES

1. Définition

L'audit est une obligation réglementaire. Les audits font partie intégrante du système d'assurance qualité au sein de l'industrie pharmaceutique.

Selon la norme ISO 19011 : 2018 (31) :

- L'audit est un « *Processus **méthodique, indépendant et documenté** permettant d'obtenir des **preuves d'audit** et de les évaluer de manière **objective** pour déterminer dans quelle mesure les **critères d'audit** sont satisfaits* ».

Dans cette définition, différentes notions sont abordées et reflètent la base de la méthodologie de l'audit. Leurs significations sont précises et essentielles à comprendre pour le bon déroulement d'un audit :

- ✓ Méthodique : cela renvoie à la méthodologie définie à appliquer, basée sur un programme et un planning d'audit ;
- ✓ Indépendant : l'auditeur se doit d'être impartial, objectif et pragmatique face à l'audit. L'auditeur ne doit pas avoir de liens avec les processus/systèmes audités ;
- ✓ Documenté : à la suite de l'audit, un rapport d'audit est rédigé permettant de documenter l'ensemble des éléments vus au cours de l'audit ;
- ✓ Preuves d'audit : les preuves d'audit correspondent à des faits, des exemples concrets. Les enregistrements factuels sont renseignés dans les livrables de l'audit et permettent de répondre aux critères d'audits. Ces preuves sont recueillies au cours de l'audit, sur la base d'un échantillonnage.
- ✓ Objective : basé sur les preuves d'audit.
- ✓ Critères d'audit : les critères d'audits correspondent aux référentiels applicables à l'audit. Ces référentiels peuvent être :
 - Interne : Documentation du Système de Management de la Qualité (SMQ) de l'entreprise ;
 - Externe : toute réglementation opposable telle que les référentiels pharmaceutiques, les normes, les textes applicables.

Les critères d'audit regroupent également les exigences des Donneurs d'Ordres auxquels l'auditeur doit répondre, dans le cas d'une sous-traitance d'un audit.

Les résultats de l'évaluation des preuves d'audit observées, par rapport aux critères d'audit mènent à des constatations d'audit qui permettent d'informer sur la conformité ou la non-conformité ainsi que la performance de l'établissement pharmaceutique audité.

Les référentiels applicables aux audits qualité sont différents selon le scope de l'audit en question et peuvent être (32):

- Des textes de lois / normes : Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (partie I – médicaments / partie II – principe actif), Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG), Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV), ISO 9001 : 2015 (SMQ), ISO 15378 (relative aux Articles de conditionnement primaire pour médicaments), ISO 13485 (relative aux Dispositifs médicaux), etc. ;
- Des exigences qualité : dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), Cahier des Charges, Manuel Qualité, etc. ;
- Des exigences internes relatives à la réalisation du processus : Procédures, Modes Opératoires ;
- Des exigences internes concernant la qualité fabriquée : enregistrements qui servent de preuves (Dossiers de lot, Formulaire).

L'ensemble de ces référentiels d'audit opposables sont représentés au sein de la pyramide documentaire de la figure 5.

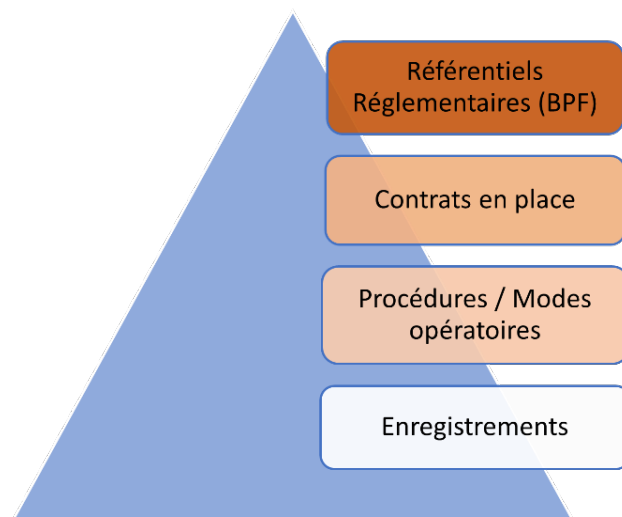


Figure 5 : Référentiels d'audit – Pyramide documentaire

L'audit rentre dans une démarche et un esprit d'amélioration continue et en devient un outil efficace, d'où son utilisation et sa nécessité au sein des établissements pharmaceutiques. En effet, l'audit permet de relever des points d'amélioration et de mettre en place des actions correctives ou préventives afin que les objectifs qualité soient atteints et que la conformité aux exigences des autorités compétentes soit maintenue.

L'audit est un exercice compliqué qui demande de faire preuve de rigueur et professionnalisme. La réalisation d'un audit est basée sur des principes clés devant être respectés afin de garantir de bonnes conclusions ainsi qu'un audit efficace et fiable. En étant respectés, ces principes d'audit permettent à différents auditeurs de parvenir à des conclusions similaires dans un contexte similaire. Ces principes sont au nombre de 7 et sont précisés dans l'ISO 19011.

1) **Déontologie** : c'est le fondement du professionnalisme.

- Les auditeurs doivent faire preuve d'éthique et d'honnêteté au cours de l'activité d'audit ;
- Les auditeurs réalisent les audits uniquement s'ils ont les compétences requises ;
- Les auditeurs réalisent leur mission en toute impartialité.

2) **Restitution impartiale** : c'est l'obligation de rendre compte de manière honnête et précise. Tout ce qui est écrit dans le rapport d'audit : constatations, conclusion d'audit, échanges avec l'audité doit refléter avec précision et sincérité tout ce qui a été observé et entendu le jour de l'audit. Les informations données doivent être claires et complètes.

3) **Conscience professionnelle** : l'attitude diligente et avisée le jour de l'audit. Cela se reflète dans la capacité de prendre des décisions avisées dans toutes les situations d'audit. Les auditeurs doivent agir en accord avec la confiance que leur ont accordés les clients, en cas d'une sous-traitance de l'audit.

4) **Confidentialité** : sûreté et sécurité des informations. Les informations d'audit doivent être utilisées de manière appropriée pour le client et ne doivent en aucun cas porter préjudice aux intérêts légitimes de l'audité.

- 5) **Indépendance** : c'est le fondement de l'impartialité de l'audit et de l'objectivité des conclusions d'audit. Les auditeurs doivent être exempt de tout conflit d'intérêt face à l'activité de l'audit. Les auditeurs doivent rester objectifs tout le long du processus d'audit afin de s'assurer que les constats et conclusions d'audit soient uniquement fondés sur les preuves d'audit.
- 6) **Approche fondée sur la preuve** : c'est la méthode rationnelle pour parvenir à des conclusions d'audits valables et reproductibles dans un processus d'audit systémique. Les preuves d'audit doivent être vérifiables et basées sur des échantillons d'informations disponibles. En effet, un audit n'est pas exhaustif étant donné que la durée ainsi que les ressources sont limitées et délimitées.
- 7) **Approche par les risques** : c'est une approche d'audit prenant en considération les risques et les opportunités. L'approche par les risques influence la planification, la réalisation et le compte rendu des audits : les audits se doivent d'être basés sur les sujets importants pour le client et se doivent de répondre aux objectifs du programme d'audit.

2. Les différents types d'audits

Il existe différents types d'audits qui sont définis au sein de la norme ISO 19011 : 2018 (31) :

- Les audits de première partie = Audits internes ;
- Les audits de seconde partie = Audits de prestataires externes ou autres parties intéressées externes ;
- Les audits de tierce partie = Audits réalisés par les autorités ou un organisme tierce en vue d'une certification ou à des fins légales.

L'audit de première partie - Audit interne correspond aux auto-inspections. Ces audits consistent à auditer les différents processus de l'entreprise et à vérifier leur bonne application ainsi que l'adéquation des pratiques face à des référentiels ou normes précis. Ces audits peuvent servir de base à la déclaration de conformité de l'organisme. Les audits internes sont primordiaux afin de déterminer l'efficacité du système qualité ainsi que d'identifier des non-conformités afin d'améliorer les pratiques au fur et à mesure.

L'audit de seconde partie – Audit de prestataires externes ou autres parties intéressées externes correspond aux audits fournisseurs/sous-traitants ou audits de prestataires. L'audit externe est à l'initiative du Donneur d'Ordre. Il permet d'instaurer et de confirmer la confiance du client face aux activités du site audité en question. Différentes sources permettent de déclencher ce type d'audit que l'on verra dans la suite de cette thèse. Ces audits peuvent être conduits par un ou plusieurs auditeurs de l'établissement pharmaceutique donneur d'ordre ou par des auditeurs externes à l'établissement mandatés par le donneur d'ordre.

En effet, ces audits externes sont l'exemple typique pris tout au long de cette thèse. Une société de conseil est mandatée par ses clients pour réaliser des audits de leurs fournisseurs/prestataires.

Concernant ces audits de seconde partie effectués par des auditeurs externes, plusieurs catégories d'audits sont discernées et proposées au donneur d'ordre lors de la prise de contact :

- Audit mutualisé = audit réalisé pour le compte de plusieurs Donneurs d'Ordres et intégrant les spécificités de chacun avec un rapport d'audit personnalisé. Ce sujet sera traité en détail dans la dernière partie (partie IV) de cette thèse ;
- Audit privé = audit réalisé pour le compte d'un seul Donneur d'Ordre. Les audits privés incluent notamment (liste non exhaustive) les audits pour cause et les audits réalisés en présence du Donneur d'Ordre. Ces situations nécessitent une certaine confidentialité empêchant la réalisation d'un audit mutualisé.

L'audit de tierce partie, à des fins légales ou en vue d'une certification est un audit réalisé par les autorités compétentes ou un organisme de certification. On distingue donc deux possibilités :

- L'audit de certification ;
- L'inspection, réalisée par les autorités (ANSM en France).

2.1. Sources des audits externes

Une relation de sous-traitance entre un donneur d'ordre et son sous-traitant impose la réalisation de différents types d'audits externes (ou audits de seconde partie). Les différents termes mentionnés ci-dessous permettent de déterminer le type d'audit à réaliser en fonction du contexte et de la nature de la relation avec le sous-traitant.

Pour quelles raisons sont réalisés des audits externes ?

- Audit initial ou de qualification = évaluation de l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées confiées. Il s'agit du premier audit du sous-traitant réalisé par le donneur d'ordre, on parlera à la suite de cet audit, si applicable, de sous-traitant qualifié.
- Audit de suivi = cet audit permet de surveiller et d'évaluer la performance du sous-traitant et d'identifier la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire. L'audit de suivi est un outil qualité permettant le suivi de la conformité et le suivi de la mise en application des plans d'actions précédents, le cas échéant. La périodicité de l'audit de suivi est définie en fonction du risque associé aux activités sous-traitées.
- Audit pour cause = cet audit peut être déclenché à la suite de toute anomalie ou non-conformité apparue sur le site et nécessitant une investigation de la part du client, toujours dans le but de s'assurer de la bonne conformité du sous-traitant.

2.2. Les modalités de réalisation des audits

Nous avons vu ci-dessus qu'il existait plusieurs types d'audits selon le contexte et la relation du donneur d'ordre avec son sous-traitant. Nous pouvons également identifier différents modes de réalisation des audits. En effet plusieurs manières de procéder existent.

L'audit sur site / « on site » signifie que l'auditeur réalise l'audit en présentiel. L'audit sur site est celui effectué par défaut. C'est la meilleure façon d'évaluer la conformité de l'audité en permettant d'observer et d'évaluer la globalité du site dans les détails : les locaux, le personnel en train de travailler, le système qualité dans son ensemble. De plus, la communication et le comportement sont deux points essentiels lors du déroulé d'un audit. La proximité entre l'auditeur et l'audité est alors un facteur important à prendre en considération.

L'audit à distance / « remote audit » est un audit interactif réalisé à distance, utilisant des méthodes électroniques pour obtenir des preuves d'audit et les évaluer objectivement. Cette méthode peut s'appliquer quel que soit le type d'audit mentionné précédemment. Depuis la pandémie COVID-19, ce mode de fonctionnement a considérablement évolué et a permis de maintenir les audits malgré une impossibilité de déplacement. Cependant, il est important

d'évaluer le risque lié à l'activité et d'analyser l'impact d'un audit à distance sur l'évaluation des activités sous-traitées afin de justifier sa faisabilité.

L'audit documentaire / « *distant assessment* » est une évaluation à distance sous forme d'un questionnaire qualité associé à une analyse de risque permettant d'évaluer un fournisseur/prestataire via l'obtention d'un indice de confiance. Cette évaluation se base également sur la revue de la documentation du sous-traitant. Le questionnaire couvre plusieurs sujets allant de questions générales en relation avec le système de management de la qualité mise en œuvre, à des questions spécifiques relatives à l'activité sous-traitée et auditée.

3. Préparation et mise en place d'un programme d'audit

3.1. Définition

Les audits des sous-traitants doivent être organisés et planifiés selon un programme d'audits défini par le laboratoire donneur d'ordre. Le programme d'audit est à distinguer du plan d'audit qui est la description des activités qui seront évaluées lors de la journée d'audit.

Le programme d'audit est généralement établi par les établissements pharmaceutiques en début d'année.

Il permet d'identifier les processus (en cas d'audit interne) ou les sous-traitants/fournisseurs/prestataires (en cas d'audit externe) à auditer, en donnant une vision à long terme des audits à réaliser. En effet, les programmes d'audit sont généralement établis sur plusieurs années (exemple type : cycle de 3 ans).

La mise en œuvre de ce programme d'audit est réalisée en intégrant le niveau de risque associé à chaque fournisseur/processus.

Plusieurs informations sont à inclure dans le programme d'audit :

- ✓ Liste des fournisseurs / sous-traitants / prestataires
- ✓ Fréquence des audits
- ✓ Date des derniers audits réalisés
- ✓ Date / période prévisionnelle du prochain audit
- ✓ Date et signature de l'approbateur

Les programmes d’audit contribuent à l’amélioration du système de management de la qualité et permettent au Donneur d’Ordre d’évaluer son sous-traitant/fournisseur plus ou moins fréquemment selon la criticité des activités sous-traitées.

Grâce à des réunions organisées à des fréquences définies, des bilans des audits réalisés sont effectués pour s’assurer de la bonne mise en œuvre des audits et de la tenue du programme d’audit mis en place. Les raisons de la non-réalisation d’un audit ou de la modification du programme doivent être évaluées et justifiées. Ces réunions sont généralement tenues deux fois par an : un bilan à mi-année et un bilan en fin d’année.

La figure 6 représente les grandes étapes de la mise en œuvre d’un programme d’audit.

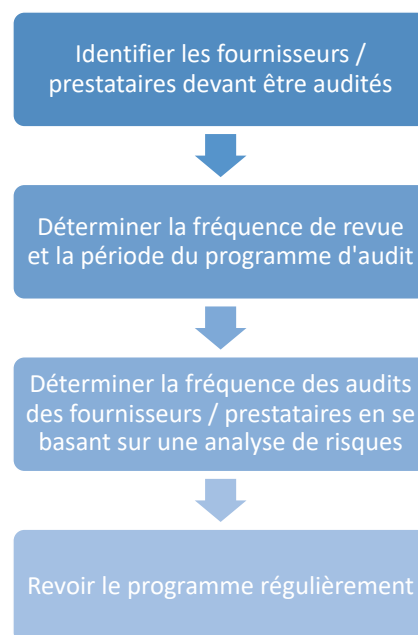


Figure 6 : Méthodologie générale de mise en place d’un programme d’audit

3.2. Méthodologie et déploiement de l’analyse de risque

La méthodologie de la planification de l’audit repose sur le principe de l’analyse des risques. En effet, la norme ISO 19011 : 2018 prévoit l’approche par analyse de risque pour effectuer un programme d’audits.

De plus, la norme ICH Q9 relative à la gestion du risque qualité mentionne l’utilisation de l’évaluation par les risques afin de déterminer la fréquence des audits.

Afin de déterminer une fréquence d'audit, il faut dans un premier temps déterminer des critères qui seront par la suite analysés pour chaque sous-traitant à auditer. Une fois analysés, les critères permettront de catégoriser les risques et d'en déduire des fréquences d'audit pour chaque sous-traitant.

La méthodologie de l'analyse de risque doit être formalisée dans la procédure applicable aux audits. Afin de mener cette analyse de risque, des critères doivent être définis tels que, par exemple (33) :

- Le résultat du dernier audit / inspection ;
- Les déviations / CAPA / réclamations enregistrées, en lien avec l'activité sous-traitée ;
- La méthode utilisée pour le dernier audit (audit sur site, à distance, via un questionnaire) ;
- Niveau de risque associé aux processus / sous-traitants audités en fonction de :
 - o L'impact patient ;
 - o L'impact produit ;
 - o L'impact conformité.
- La durée et la fréquence de la prestation ;
- Le volume de l'activité sous-traitée ;
- Les changements qui ont pu survenir chez le sous-traitant.

Les résultats de l'analyse de risque constituent des catégories auxquelles seront associées des fréquences d'audit. Lors de l'actualisation du programme d'audit, cette analyse de risque est revue et mise à jour pour chaque sous-traitant.

Le processus de mise en place d'une analyse de risque est schématisé au sein de la figure 7.

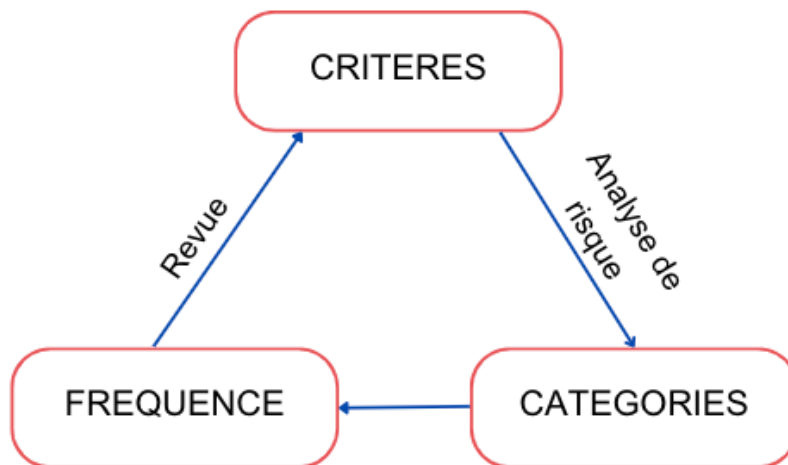


Figure 7 : Processus d'analyse de risque

Une fois les critères établis, le risque associé à chaque critère sera défini. Cela donnera, par la suite, un risque global maximum qui permettra de définir des catégories qui seront associées à des fréquences d’audit.

Une fois ces catégories définies, l’analyse de risque est déployée pour chaque fournisseur / prestataire. Selon le score obtenu, la fréquence d’audit sera définie et le programme pourra alors être mis en place sur plusieurs années.

3.3. Programme d’audit annuel

En fonction du score obtenu du sous-traitant et donc en fonction de la criticité de ce dernier, la fréquence d’audit est déterminée et constitue le programme d’audit.

Un exemple de définition de la fréquence d’audit des sous-traitants est présenté ci-dessous. Cet exemple est tiré d’un cas analysé lors d’une de mes expériences professionnelles.

Les critères sélectionnés sont les suivants :

- La gravité de l’activité sous-traitée ;
- La maîtrise du sous-traitant ;
- Les changements survenus chez le sous-traitant.

⇒ **Définition des critères de l'analyse de risque :**

Critère 1 : Gravité (G) <i>Impact de l'activité sur la qualité et la sécurité des produits et /ou sur la santé publique</i>	
Score	Signification
1	Sans impact
2	Mineur – Standards qualité conformes malgré l'anomalie / impact réglementaire mineur
3	Majeur – Risque d'introduire ou de laisser sur le marché un produit non conforme aux réglementations en vigueur mais non nocif pour le patient ou l'utilisateur / impact réglementaire majeur
4	Critique – Risque d'introduire ou de laisser sur le marché un produit nocif pour le patient ou l'utilisateur et/ou risque de ne pas détecter une information de sécurité (pharmacovigilance, réclamation qualité)

Critère 2 : Maitrise (M) <i>Niveau de maitrise du sous-traitant</i>	
Score	Signification
1	Excellente maitrise – aucune déviation/écart sur les 12 derniers mois
2	Bonne maitrise – Déviations mineures détectées lors du précédent audit/revue qualité et/ou au cours de l'activité des 12 derniers mois
3	A surveiller – Au moins 1 déviation modérée/majeure détectée lors du précédent audit/revue qualité et/ou au moins 1 déviation modérée/majeure survenue au cours de l'activité des 12 derniers mois
4	Maitrise insuffisante – Au moins 1 déviation critique détectée lors du précédent audit/revue qualité et/ou au moins 1 déviation critique survenue au cours de l'activité des 12 derniers mois ou absence de données permettant d'évaluer le niveau de maitrise

Critère 3 : Changements (C) <i>Changements significatifs survenus depuis le dernier audit (ou le début de l'activité, si aucun audit réalisé)</i>	
Score	Signification
1	Pas de changements ou changements sans impact sur les produits / l'organisation / la maitrise des activités
2	Changements mineurs : Changements susceptibles d'impacter les processus et l'organisation mais sans impact sur la maitrise des activités et les produits
3	Changements modérés : Changements susceptibles d'avoir un impact sur la maitrise des activités mais sans impact sur les produits
4	Changements majeurs : Changement susceptibles d'avoir un impact sur les produits et/ou sur les circuits de remontées d'informations de sécurité (pharmacovigilance, réclamation qualité)

⇒ **Définition des catégories de risques et de la fréquence d’audit associée en fonction du score obtenu :**

$$\text{Score} = \text{Critère 1 (G)} \times \text{Critère 2 (M)} \times \text{Critère 3 (C)}$$

Score	Criticité	Priorisation	Fréquence <u>minimum</u>
Score < 8	Faible	Faible	Audit tous les 3 ans
$8 \leq \text{Score} \leq 27$	Modérée	Modérée	Audit tous les 2 ans
Score > 27	Haute	Haute	Audit tous les ans

➔ Les audits sont planifiés en fonction de la date du dernier audit réalisé et de la fréquence évaluée.

Suite à la définition des fréquences d’audits minimales, cette méthodologie peut être appliquée à chaque sous-traitant afin d’établir un programme d’audit sur plusieurs années.

4. Le déroulement d’un audit

Lors d’un audit externalisé, le prestataire mandaté pour la réalisation de l’audit est en charge de l’ensemble du déroulement de l’audit : de la planification et la préparation jusqu’au suivi des CAPA post-audit, si applicable. Cela inclut la communication et les échanges avec le client et l’audité afin de réaliser un audit satisfaisant pour tout le monde, dans des conditions optimales.

La figure 8 représente le processus de réalisation d’un audit via la méthode PDCA.

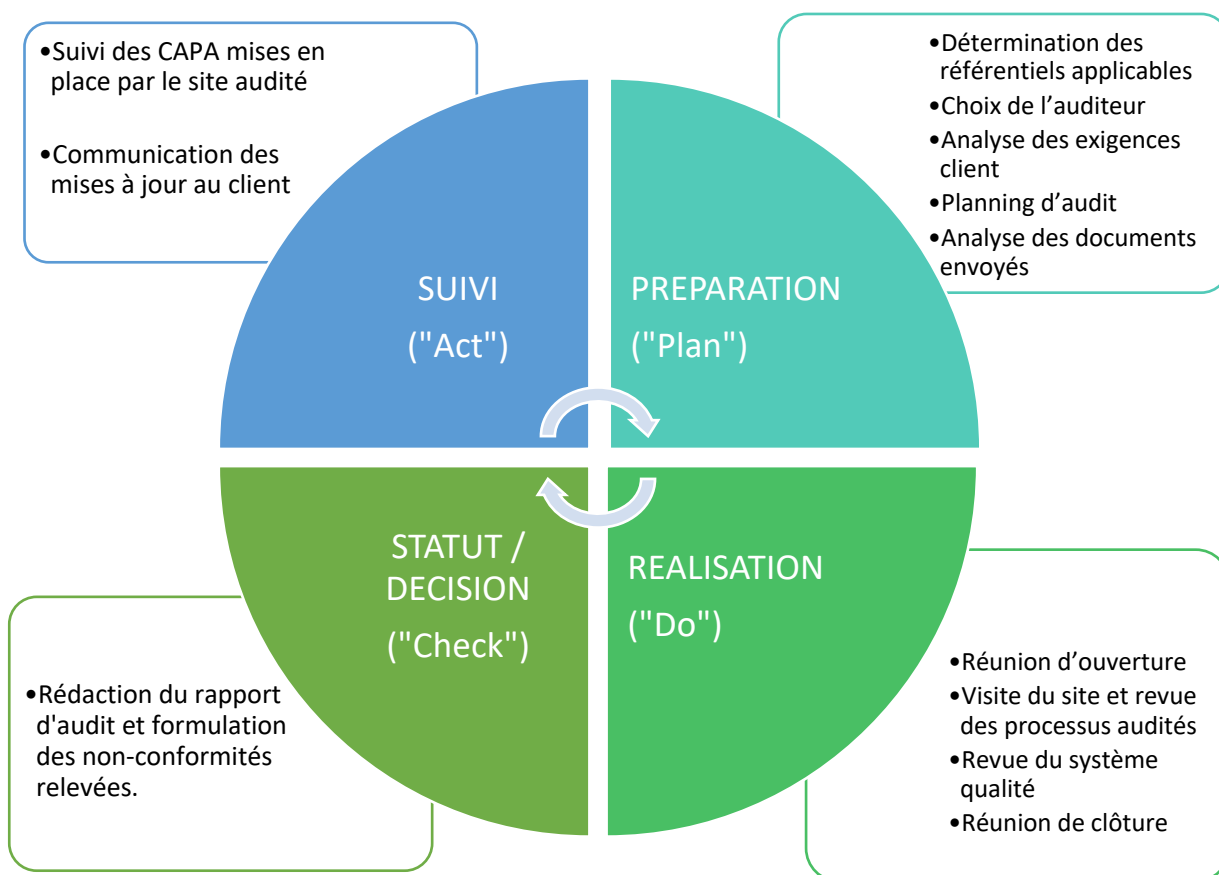


Figure 8 : PDCA d'un audit externalisé

4.1. La préparation de l'audit

La préparation d'un audit se compose de plusieurs étapes.

Tout d'abord, la **planification** de l'audit. A la suite d'une demande d'un client, l'enjeu de la société auditrice (une fois le devis signé) est de prendre contact avec le site audité afin de convenir d'une date appropriée pour le client au niveau du délai et de son planning prévisionnel d'audit ainsi que pour l'audité au niveau de ses disponibilités. Le client a la charge d'envoyer un mail de délégation au site audité pour prévenir de la sous-traitance de l'audit par un cabinet externe.

Une fois la date d'audit planifiée, le **choix de l'auditeur** est fait. Le choix de l'auditeur est effectué en fonction du scope de l'audit, du planning, de la localisation de l'audit et du type d'audit. L'auditeur est choisi et désigné par l'absence de tout conflit d'intérêt et dispose d'une qualification adaptée pour la réalisation de l'audit en question. La transmission du CV des

auditeurs au client est nécessaire afin que ce dernier puisse valider les compétences de l'auditeur sélectionné et archiver les preuves de sa qualification.

Ensuite, la préparation de la **logistique de l'audit** est effectuée. Les déplacements vont être organisés. Certains déplacements peuvent être compliqués en fonction de la localisation de l'audit et doivent être pensés le plus tôt possible.

Lorsque le client demande la réalisation d'un audit, le prestataire mandaté envoie un devis au client comportant le détail de la réalisation de cet audit : contexte, référentiel applicable, déroulement de l'audit, etc. Dès lors que le devis est signé, il est important et primordial de récolter les **exigences du client** face à cet audit. Plusieurs documents seront demandés au client en vue de les étudier en amont et de préparer l'audit au mieux (procédures en relation avec le site audité, formulaire ou autre document du SMQ, Cahier des Charges avec l'audité). De plus, d'autres informations sont utiles à communiquer aux auditeurs en amont de l'audit : déviations ou réclamations avec le site audité, CAPA de l'audit précédent, numéro de lots ou d'articles à vérifier au cours de l'audit, etc. Toute information que le client voudra bien délivrer est prise en compte par l'auditeur et contribue à une préparation de l'audit optimale.

En parallèle de ces étapes, l'auditeur prépare le **planning de l'audit**. Le planning tient compte du scope de l'audit et des exigences du client. Ce planning d'audit est à faire valider au client avant envoi au site audité environ 3 semaines avant l'audit. Une liste de la documentation à transmettre aux auditeurs est transmise, en même temps que le planning d'audit, au site audité afin qu'une revue documentaire puisse être effectuée en amont de l'audit. Cela contribue à une préparation de l'audit optimisée. Un exemple de planning d'audit d'un site de fabrication est présenté en annexe 1 de la présente thèse.

Enfin, l'auditeur peut **préparer l'audit** au mieux en amont grâce aux documents récoltés par le client ainsi que par le site audité.

4.2. La réalisation de l'audit

La réalisation d'un audit se compose de plusieurs étapes présentées au sein de la figure 9 :

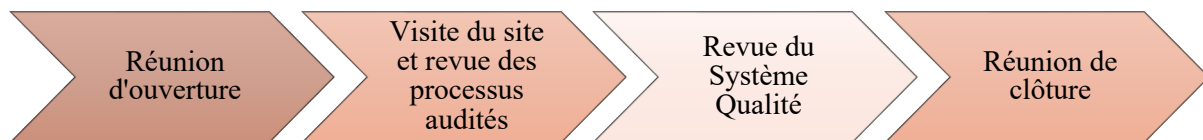


Figure 9 : Processus de réalisation d'un audit – Exemple d'un site fabricant

4.2.1. La réunion d'ouverture

La réunion d'ouverture marque le commencement de l'audit. L'auditeur ainsi que les audités sont présents.

Cette étape est essentielle et permet à tous les participants de se présenter, aux auditeurs de détailler le déroulement de la journée d'audit et de confirmer le planning d'audit qui a été communiqué aux audités au préalable.

Il est d'usage de profiter de ce temps d'échange en réunion d'ouverture afin de préciser que les auditeurs évaluent des processus et non des personnes, s'il y a des non-conformités observées il s'agit d'un manquement au sein du processus, des méthodes.

De plus, la réunion d'ouverture permet de débiter l'audit par la présentation du site audité ainsi que des changements intervenus depuis le dernier audit en date pour le compte du donneur d'ordre.

4.2.2. La visite du site et la revue du système Qualité

La journée d'audit est divisée en deux temps. Il convient de respecter au maximum les horaires prévus au planning d'audit tout en s'adaptant aux imprévus ou retards qui pourraient survenir.

Généralement, la journée débute, le matin, par la visite du site audité comprenant les locaux de production, les locaux de stockage, le laboratoire de contrôle qualité, les locaux dédiés à la maintenance, etc. Les processus audités vont être revus dans leur globalité. Cette visite est un moyen d'observer l'aspect général des locaux, le personnel en train de travailler, les flux et leur cohérence, l'absence de non-conformités. Des interviews avec des opérateurs vont être réalisés dans le but de récolter des informations, comprendre le fonctionnement et analyser les pratiques effectuées en routine afin d'évaluer si elles sont en accord avec les procédures en interne ainsi que les référentiels réglementaires.

L'après-midi, le système qualité est revu ainsi que les exigences du client, le plan d'action du dernier audit si applicable et les documents qui auraient été demandés par les auditeurs à la suite de la visite du site du matin de l'audit. Il s'agit de passer en revue la documentation pertinente de l'audit afin de déterminer la conformité du système aux critères d'audit. En exemple de documentation il existe : les procédures de gestion des déviations, gestion des réclamations, gestion des fournisseurs, gestion des CAPA, les qualifications et validations des équipements/procédés, la formation du personnel, les audits et inspections, les revues qualité produits etc.

Lors de l'audit, il ne s'agit pas de tout voir en détail. L'audit se base sur un principe d'échantillonnage, il faut donc adapter au mieux son temps pour pouvoir auditer l'ensemble des thèmes définis par le planning d'audit ainsi que plusieurs exemples sélectionnés au hasard.

Au cours de l'audit, la prise de note est essentielle et doit être effectuée tout au long de la journée d'audit afin de procéder à la rédaction du rapport par la suite.

4.2.3. Le constat des non-conformités

Au cours de l'audit, des non-conformités peuvent être observées par rapport aux critères de l'audit prédéfinis.

Le processus depuis le recueil d'informations jusqu'aux conclusions d'audit est décrit dans la norme ISO 19011 : 2018.

Le recueil des informations peut se faire via des interviews avec les audités, des observations, une revue des informations documentées.

Il est important de ne jamais présumer une non-conformité et de bien comprendre les pratiques avant de formuler une observation (axes d'amélioration, observation mineure, majeure ou critique) de manière objective et assertive.

Toute non-conformité doit être évaluée par rapport aux critères de l'audit. La non-conformité est revue avec l'audité pour s'assurer de sa compréhension et y apporter quelques précisions si nécessaire.

Les écarts sont énoncés lors de la réunion de clôture. En général, une criticité est apposée pour chaque écart au moment de la rédaction du rapport d'audit uniquement. Pour des audits en relation avec les BPF/BPDG par exemple, ces écarts peuvent être classés comme tel : critique, majeur, autre écart ou remarque (criticités établies par l'ANSM). Les définitions sont indiquées au sein du tableau III (35).

Tableau II : Définitions des criticités des écarts

Écart Critique	Tout écart pouvant être de nature à provoquer ou pouvant entraîner un risque important de fabriquer un produit nocif pour le patient traité. La combinaison de plusieurs écarts majeurs qui peut indiquer une défaillance importante des processus.
Écart Majeur	Tout écart pouvant être susceptible, par exemple, d'entraîner la production d'un produit non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou aux référentiels en vigueur. Tout écart qui indique une déviation majeure par rapport aux référentiels opposables. La combinaison de plusieurs écarts mineurs sur un processus.
Autre écart	Écart ni critique ni majeur mais indiquant une divergence par rapport aux référentiels opposables. Un écart peut être considéré comme "autre" parce qu'il est jugé mineur ou parce que l'on ne dispose pas de suffisamment d'informations pour le classer comme critique ou majeur.
Remarque	Constatation n'étant pas considérée comme un écart par rapport aux procédures, aux référentiels en vigueur ; est considérée comme une opportunité d'amélioration.

4.2.4. La réunion de clôture

La réunion de clôture se déroule à la suite d'un temps de préparation dédié aux auditeurs. La réunion de clôture permet d'énoncer les constatations et les conclusions d'audit. Animée par l'auditeur principal, elle est effectuée en présence de l'équipe des audités.

Les auditeurs commencent par remercier les audités, pour la journée d'audit, ainsi que pour les échanges fluides et la confiance accordée (si applicable).

Avant d'énoncer les non-conformités, les points forts relevés au cours de l'audit sont listés. A la suite de cela, les non-conformités observées vont être récapitulées. En général, la criticité des non-conformités sera discutée entre les auditeurs et transmise lors de la rédaction du rapport d'audit.

Il convient de discuter de tout malentendu ou d'opinion divergente par rapport aux non-conformités énoncées et d'essayer le plus possible de les résoudre avec les audités avant la fin de la journée d'audit.

Les auditeurs concluent et expliquent aux audités la suite du processus : les livrables, les délais et le suivi CAPA, si applicable.

5. Les livrables post-audit

A la suite de l'audit, la présentation faite en réunion d'ouverture et de clôture est transmise aux audités. Elle met en évidence les points forts du site audité ainsi que la liste détaillée des non-conformités relevées, des observations et recommandations. Ces non-conformités sont le reflet exact des écarts énoncés en réunion de clôture.

Dans un second temps, le rapport d'audit est rédigé par les auditeurs. Le livrable finalisé est transmis au client sous 30 jours ouvrés post-audit pour une revue par ses soins et la prise en considération de ses commentaires si nécessaire. Le délai de transmission du rapport finalisé aux clients peut varier en fonction des procédures internes mises en place au sein des différents laboratoires (certains laboratoires demandent à recevoir le rapport d'audit dans un délai plus court). A la suite du retour du client, le rapport (version finale) est ensuite signé par les auditeurs et envoyé à l'audité ainsi qu'au donneur d'ordre.

Le rapport d'audit décrit et précise les observations et les commentaires de l'auditeur sur les éléments audités (processus de production et de stockage, système qualité, formation du personnel, Contrôle Qualité...). Ce rapport inclut les documents collectés, les preuves observées et des photos prises avec l'autorisation de l'audité, si applicable. L'objectif est que l'auditeur soit réellement les « yeux » du client et transmette le plus de détails possibles sur l'audit réalisé.

Le rapport d'audit permet de conclure sur la conformité des processus et systèmes audités. L'audit peut être dit :

- Satisfaisant ;
- Satisfaisant sous conditions ;
- Non satisfaisant.

Selon les conclusions de l'audit, le donneur d'ordre sera potentiellement emmené à prendre des décisions quant à la suite de sa relation de sous-traitance avec le site audité.

Un extrait du sommaire d'un rapport d'audit est présenté en annexe 2 de ce présent document.

6. Le suivi des CAPA

6.1. Qu'est-ce qu'une CAPA ?

Les CAPA (« *Corrective Action Preventive Action* ») constituent un des outils de l'amélioration continue. L'amélioration continue commence par la maîtrise et l'élimination de la non-conformité et est « *facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées avec le niveau de connaissance du procédé et du produit* » BPF chap. 1.4.(36).

Les CAPA sont des actions concrètes et réalisables, dont l'efficacité est mesurable. Deux types d'actions sont ainsi identifiées :

- Action corrective : action visant à éliminer la cause d'un défaut détecté pour éviter qu'il ne se reproduise. Elle touche donc la source même du problème. Il est nécessaire d'évaluer l'impact de l'écart sur le process avant la mise en place de la CAPA.
- Action préventive : action visant à éliminer la cause d'un défaut potentiel. Elle est entreprise pour éviter qu'un défaut n'apparaisse ou ne se reproduise. Elle prévient l'apparition ou la reproduction d'une anomalie.

Une CAPA est dite efficace si on note une absence de récurrence d'une déviation pour laquelle une CAPA avait été mise en place, sur un délai défini selon la nature de l'écart constaté.

6.2. Le suivi des CAPA post-audit

La société mandatée peut prendre en charge, sur demande du client, le suivi du plan CAPA du site audité. Chaque action du plan CAPA énoncée à la suite de la livraison du rapport d'audit est suivie au début du mois suivant la date d'échéance communiquée par le site audité. Le donneur d'ordre est toujours informé du suivi et de la mise à jour du plan CAPA dès réception d'un retour de la part du site audité.

Les preuves d'implémentation des CAPA sont demandées au site audité et sont transmises sur demande au donneur d'ordre. Un exemple d'une action mise en place par un site audité à la suite d'un écart d'audit est présenté au sein du tableau IV.

Tableau III : Exemple d'une action corrective mise en place par le site audité à la suite d'un écart mineur (m)

Numéro de l'écart	Référence	Description	Plan CAPA	Date de clôture prévisionnelle	Criticité
1	BPF part I : 1.8 (ix) Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments	Expédition des produits : le site ne dispose pas de checklist d'expédition afin de contrôler l'état des camions et d'enregistrer l'étape de chargement.	Création d'un document d'enregistrement afin d'établir une checklist qui reprendra les 7 points de contrôle de l'unité de frêt. Cette checklist sera éditée par le service commercial façonnage pharmaceutique et envoyée au service expédition pour être complétée au moment du chargement. Cette checklist sera conservée par le service expédition.	31/07/2022	mineur

7. Les techniques de l'audit

L'audit demande une certaine concentration et une organisation particulière afin d'être le plus précis possible et d'obtenir le maximum d'informations concernant les activités des audités et leur bonne conformité aux critères d'audit.

Pour cela, plusieurs techniques d'audit sont à mettre en œuvre et sont décrites au sein de ce chapitre. La figure 10 détaille le processus de réalisation de l'audit, qui se décompose en plusieurs étapes afin d'arriver à la conclusion d'une non-conformité ou d'une conformité à un processus donné.

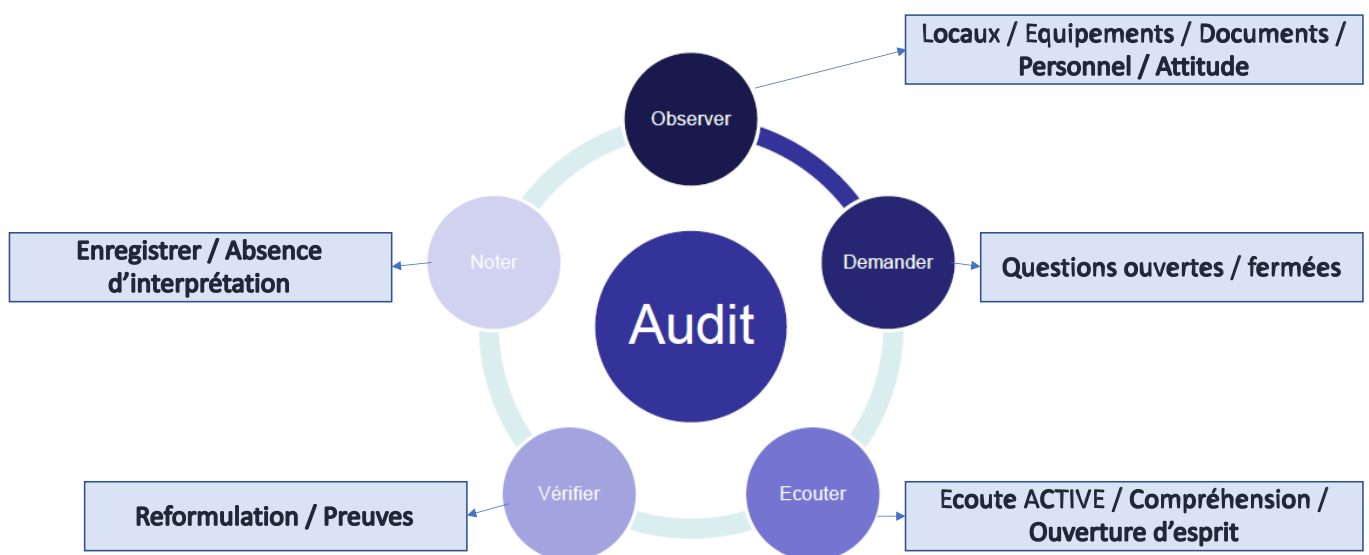


Figure 10 : Processus de réalisation de l'audit

7.1. La communication en audit (32)

Les échanges entre l'auditeur et l'audité sont primordiaux pour la réussite d'un audit.

La transmission d'une information d'un interlocuteur vers un autre peut être perçue de différentes manières selon les personnes. La compréhension de l'information peut varier selon la personnalité, les habitudes, l'éducation, etc. Il est donc essentiel, pour se comprendre correctement, de s'adapter à l'audité et d'utiliser les bons mots autant que possible.

L'auditeur doit toujours s'adapter à l'audité et inversement. Le vocabulaire utilisé doit être simple et compréhensible par l'ensemble des collaborateurs présents lors de l'audit. Le processus de communication est expliqué au sein de la figure 11.

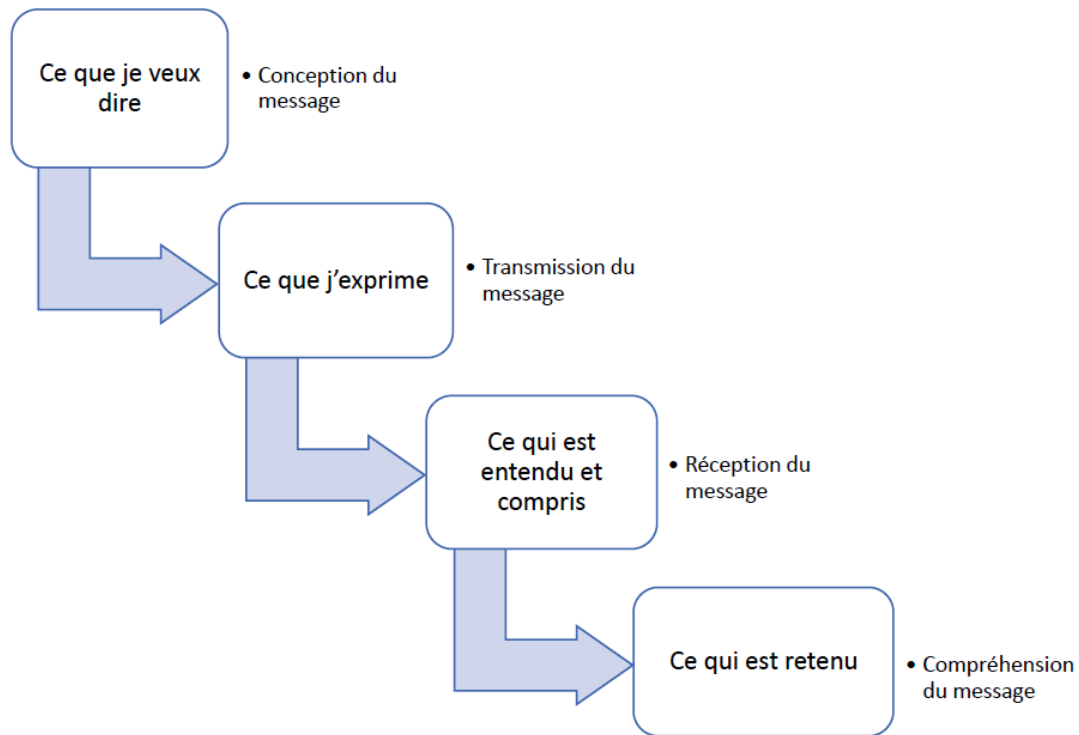


Figure 11 : Processus de communication

Plusieurs techniques de communication peuvent être utilisées et sont détaillées dans la suite de cette thèse.

7.1.1. Le questionnement

Le questionnement permet d'obtenir des informations ou de préciser certains points. Plusieurs types de questions sont utilisés au cours d'un audit. Chaque type de questions permet d'obtenir une information particulière et doit être posée à un moment pertinent.

Les auditeurs suivent un processus de questionnement général : les interviews commencent, la plupart du temps, par des questions ouvertes pour obtenir le maximum d'informations, suivies de questions fermées pour préciser ou confirmer une information. Enfin des questions relais peuvent être utilisées afin de rebondir sur une information, redonner la parole à l'audité pour l'aider à être factuel et précis. Ce processus de questionnement est imagé par la figure 12.

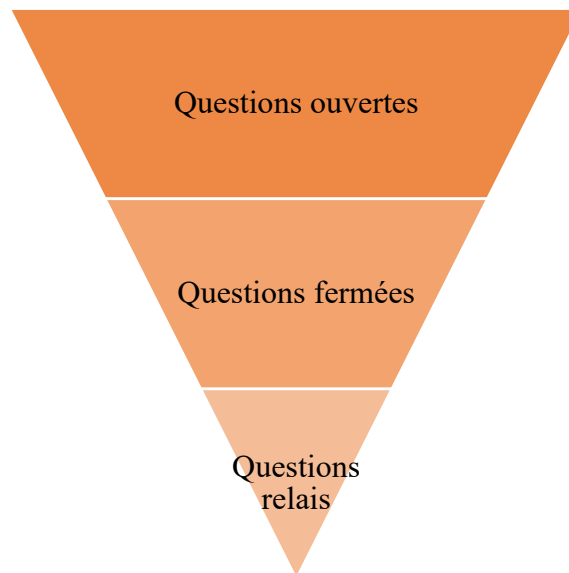


Figure 12 : Processus de questionnement lors d'un audit

Les questions ouvertes permettent à l'audité de développer son idée, sa façon de fonctionner et de travailler. L'auditeur va récolter un maximum d'informations à ce niveau-là (dans les cas où l'audité se montre coopératif). Ces questions vont conduire ensuite à des demandes plus spécifiques afin d'approfondir le sujet et d'obtenir certains détails.

Les questions fermées permettent d'obtenir ou de confirmer des informations précises et n'attendent pas de développement d'idées de la part de l'audité. Ces questions sont moins favorables à la communication.

Les questions relais, permettent de redonner la parole à l'audité et de rebondir sur une information donnée précédemment. Comme les questions ouvertes, ces questions permettent à l'auditeur de récolter plusieurs informations.

7.1.2. La reformulation

L'auditeur va répéter avec d'autres mots ce que l'audité vient d'énoncer. La reformulation permet de vérifier la bonne compréhension de l'auditeur et favorise la communication. En effet, c'est un processus interactif qui prouve à l'audité que l'auditeur est à l'écoute et le comprend. Du côté de l'audité, cela va lui permettre de prendre confiance et ainsi de s'exprimer davantage.

7.1.3. L'écoute active

L'écoute lors d'un audit est un paramètre très important à prendre en compte. L'écoute active de la part de l'auditeur permet de montrer à l'audité le côté réceptif à la conversation et permet à l'audit d'être efficace. C'est une qualité requise d'un auditeur.

L'écoute active se traduit par une reformulation des propos de l'audité, une indication verbale ou non sur la réception du message ou un silence attentif.

7.1.4. La communication non verbale et para verbale (37)

En matière de communication, il existe le langage verbal, et il y a tout ce qui anime nos mots : le non verbal et para verbal.

La communication non verbale se traduit par tout ce qui a trait au langage corporel, reflétant de manière consciente ou non nos sentiments et émotions : posture, gestes, regard, etc. La communication para verbale se traduit par le rythme de la parole, le timbre de la voix, le ton, etc.

La plupart des informations reçues proviennent de ces communications. Il est donc essentiel de considérer toutes les formes de communications pour transmettre le juste message.

Le regard ainsi que le sourire permettent de personnaliser la relation et de mettre en confiance l'auditeur.

La voix joue un grand rôle également. La portée de la voix doit inspirer confiance et affirmation.

Les postures et les gestes doivent être réfléchis. Il faut privilégier les attitudes ouvertes : bras et mains ouverts, gestes positifs.

Enfin, le point primordial lors d'un audit est l'espace. Il faut apprendre à gérer l'espace, et respecter celui de l'audité.

7.2. Le comportement en audit

Les aspects relationnels et comportementaux tout au long de l'audit sont également importants et à prendre en compte.

L'auditeur doit penser à recevoir toutes les informations, sans préjuger et avec un esprit curieux. Pour que les résultats et les informations soient pertinents, la manière de procéder pour obtenir ces informations doit être également pertinente.

L'audité peut avoir différents comportements. L'auditeur devra s'adapter et adapter son questionnement afin que l'audit soit performant (32).

L'auditeur doit disposer de plusieurs qualités personnelles qui vont lui permettre d'établir une relation de confiance avec l'audité et ainsi réaliser un audit performant. Ces qualités sont nombreuses :

- Autonomie
- Esprit de synthèse
- Ouverture d'esprit
- Observation
- Empathie
- Écoute
- Communication
- Gestion du stress
- Etc.

L'auditeur questionne, écoute, assimile, note et analyse. Les conflits doivent être évités, l'auditeur doit comprendre les méthodes de travail pour en juger la bonne qualité au vu d'une amélioration continue des pratiques de l'entreprise.

Les comportements ainsi que les communications appropriés feront de l'audit une réussite.

8. Évaluation et habilitation des auditeurs

8.1. Généralités

L'activité d'audit doit être réalisée par des collaborateurs disposant de compétences nécessaires ainsi que d'une habilitation.

Cette habilitation doit être documentée et prouvée, les enregistrements des formations des auditeurs sont vérifiés en inspection / audit.

Le processus de formation des auditeurs se compose de deux phases :

- Une habilitation/formation initiale ;
- Une évaluation/formation continue de la performance des auditeurs en participant régulièrement à des audits.

Le processus de formation doit être procéduré, tracé et permet la sélection de l'auditeur pour un audit donné, en fonction de ses compétences ou l'amélioration de ses compétences pour des audits à venir, si nécessaire.

Chaque auditeur doit avoir plusieurs documents en sa possession :

- Un CV d'auditeur détaillant les postes occupés, l'expertise. Ce CV est généralement demandé par les donneurs d'ordre lors d'un audit sous-traité. En effet, c'est une obligation réglementaire que les donneurs d'ordre ont pour qualifier leur prestataire d'audit ;
- Les enregistrements des formations suivies : formations aux référentiels réglementaires, au processus de l'audit, à des thématiques précises. L'ensemble des preuves de formation doit être tracé.
- Un récapitulatif des audits réalisés au sein d'un tableau par exemple : en tant qu'observateur, co-auditeur/auditeur secondaire et auditeur principal. Les audits effectués peuvent être classés par types d'audits selon le scope. Cela permet de montrer l'expertise ainsi que l'expérience de l'auditeur.

8.2. Modalités d'habilitation des auditeurs

8.2.1. Formation initiale

En fonction de l'expérience passée de l'auditeur, une catégorie préalable (statut) lui est attribué afin d'adapter le niveau d'habilitation initiale requise. Un exemple est représenté au sein du tableau V.

Tableau IV : Exemple d'habilitation initiale des auditeurs en fonction de leur expérience au sein d'un cabinet de conseil/prestataire de services

HABILITATION INITIALE			
CATEGORIE DE L'AUDITEUR A L'EMBAUCHE		QUALIFICATION	HABILITATION
STATUT	EXPERIENCE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE		
JUNIOR	< 3 ans	3 audits d'observation (minimum) + 1 audit d'habilitation	Référentiels nécessaires Hors BPF + ISO 19011
	$3 \leq x < 10$ ans sans expérience de l'audit		
CONFIRME	$3 \leq x < 10$ ans avec expérience de l'audit	2 audits d'observation (minimum) + 1 audit d'habilitation	Tout référentiel opposable + ISO 19011
	$10 \text{ ans} \leq x$ sans expérience de l'audit		
SENIOR	$10 \leq x < 20$ ans avec expérience de l'audit	1 audit d'habilitation	Tout référentiel opposable + ISO 19011
	$20 \text{ ans} \leq$ avec expérience de l'audit		

Avant la réalisation d'audits, l'auditeur recevra une formation initiale à l'ensemble des référentiels nécessaires en fonction de son statut.

Les audits effectués en tant qu'observateur sont primordiaux pour la formation. Le collaborateur en formation observe et est inclus au processus d'audit avec l'auditeur principal en prenant en charge notamment la rédaction du rapport d'audit sur la base des prises de notes de l'audit.

Les audits d'habilitation consistent à effectuer un audit en tant qu'auditeur principal, accompagné d'un auditeur qualifié/tuteur. Le collaborateur en cours de formation prend en charge la conduite complète de l'audit ainsi que la rédaction du rapport d'audit. Le livrable sera validé par l'auditeur tuteur avant diffusion au donneur d'ordre et site audité.

Le tuteur est en charge d'évaluer les points suivants :

- Capacité de l'auditeur soumis à l'habilitation à mener un audit selon le référentiel applicable et les connaissances suffisantes de ce référentiel ;
- Capacité de rédaction des livrables ;
- Capacité d'utilisation et maîtrise des différentes techniques d'audit (questions ouvertes/fermés, respect du scope de l'audit, gestion du temps, etc.).

Un exemple de processus complet d'habilitation initiale ou de réhabilitation complète est présenté au sein de la figure 13.

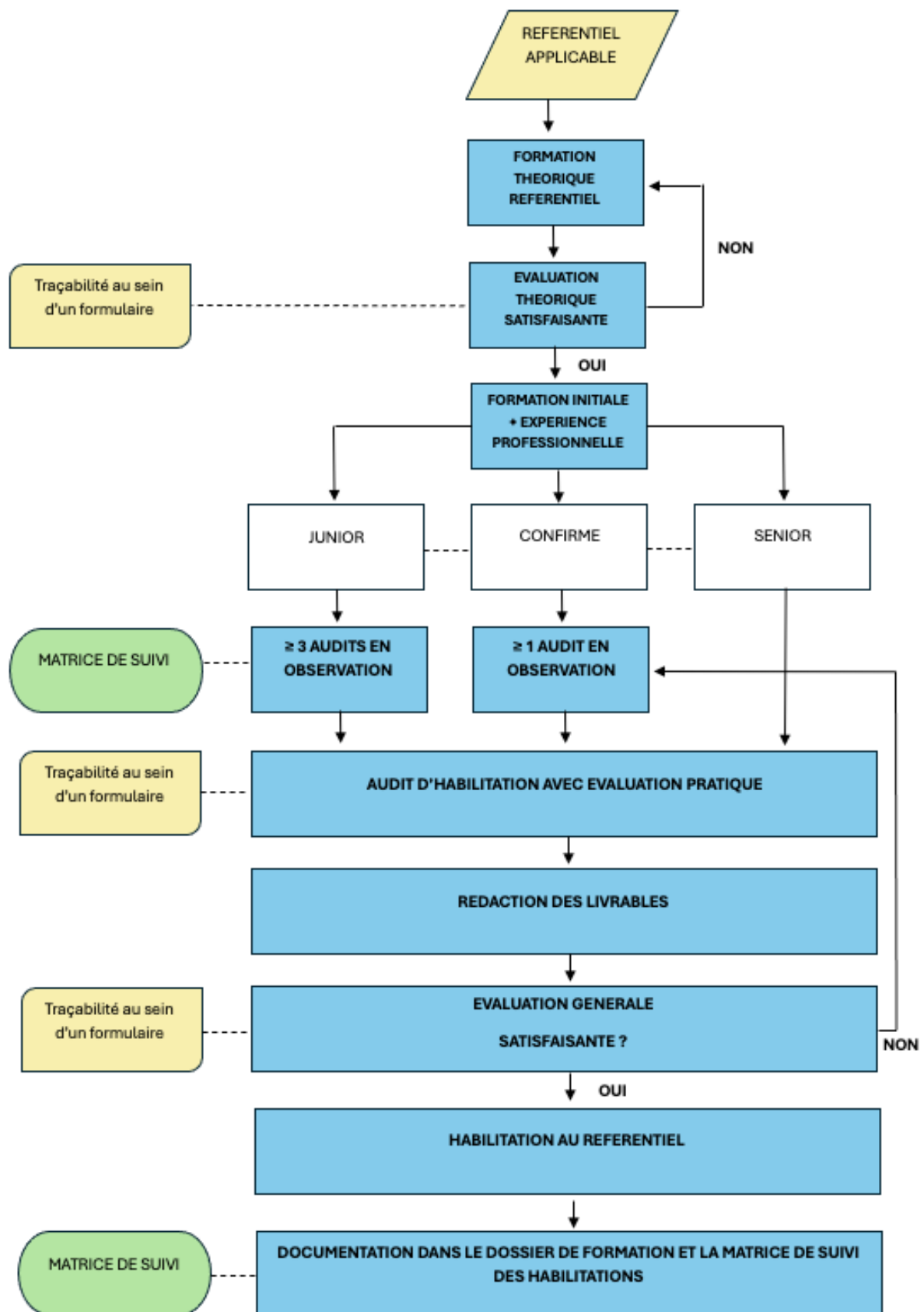


Figure 13 : Exemple de processus d'habilitation initiale d'un auditeur

8.2.2. Formation continue

L'ensemble des auditeurs peut recevoir des formations (en interne ou en externe) de mise à jour des connaissances aux différents référentiels.

Les audits effectués tout au long du parcours professionnel du collaborateur contribuent à une formation continue au processus d'audit. Il est important de tenir à jour son tableau de suivi des audits réalisés afin de prouver et documenter l'expérience du collaborateur concerné.

PARTIE IV : EXEMPLE D'UNE DEMARCHE DE MUTUALISATION DES AUDITS

1. Définition

Un audit mutualisé est un audit d'un même sous-traitant réalisé pour le compte de plusieurs Donneurs d'Ordre. L'audit mutualisé est également connu sous le terme d'audit partagé ou audit groupé (« en pool »). Ces audits constituent une démarche collaborative et stratégique en matière de qualité et de conformité, particulièrement adaptée, notamment, aux fabricants de produits pharmaceutiques.

La mutualisation des audits permet aux laboratoires fabricants ou Exploitants (les donneurs d'ordre) d'auditer un même fournisseur ou sous-traitant, par l'intervention d'une équipe d'auditeurs unique qualifiée, au service elle-même de plusieurs donneurs d'ordre. Seuls les auditeurs et l'entreprise auditée ont la connaissance des laboratoires participants. Cette approche convient particulièrement aux industries où les fournisseurs/sous-traitants répondent aux besoins de plusieurs clients ayant des exigences de qualité similaires ou identiques.

Dans ce cas particulier d'audit partagé, les coûts sont moindres pour les clients : le tarif de l'audit est diminué et les frais de déplacement des auditeurs sont divisés entre chaque client.

Les attentes et les exigences de chaque Donneur d'Ordre sont prises en compte et respectées, tout en garantissant la confidentialité des informations, par des auditeurs qualifiés. Cette notion de confidentialité est primordiale lors d'un audit mutualisé.

A la suite de l'audit, chaque Donneur d'Ordre reçoit un rapport d'audit personnalisé. Au sein de ce rapport d'audit, le client pourra trouver les réponses à ses interrogations ainsi qu'à ses exigences.

La mutualisation des audits fait l'objet d'une organisation rigoureuse, tant au niveau de la planification et préparation qu'au niveau de la réalisation de l'audit et son suivi. En effet, plusieurs clients participants signifie plusieurs exigences, plusieurs documents à consulter (cahier des charges, réclamations, déviations...), plusieurs rapports à rédiger, plusieurs CAPA à suivre, etc. Cela requiert une organisation optimale lors de l'élaboration du planning, de la conduite de l'audit ainsi que du suivi post-audit.

2. Contexte appliqué aux audits

Les audits sont une obligation réglementaire et sont requis par les référentiels abordés tout au long de cette thèse. Aujourd'hui la mutualisation des audits peut être, dans certains cas, l'unique solution pour répondre aux exigences attendues par les autorités et la réglementation.

Les réglementations évoluent constamment et deviennent de plus en plus strictes, ce qui entraîne une multiplication des demandes d'audits auprès des sites audités.

Cependant, les audits entraînent des coûts fournisseurs non négligeables (temps, personnel, etc.) et certains sites pharmaceutiques refusent les audits ou demandent des droits d'audits importants.

A ces différents points, s'ajoute une organisation de plus en plus complexifiée des audits. Le contexte sécuritaire freine et empêche la réalisation de certains audits. Les transports sont de plus en plus imprévisibles (grève, annulation des vols/trains) et la crise de la Covid 19 a considérablement complexifié l'organisation des audits et a entraîné de nombreux retards et annulations. De plus, l'aspect environnemental est désormais un enjeu majeur à considérer. La mutualisation des audits permet de réduire les déplacements, en remplaçant plusieurs trajets individuels par un seul pour l'ensemble des clients.

3. La démarche de mutualisation

La mutualisation des audits doit être réalisée de manière régulière et exige rigueur, discipline et une organisation solide. Cette approche repose sur une communication efficace, avec une traçabilité et un suivi constant des demandes.

Il existe différentes méthodes pour mutualiser les audits. Les techniques décrites ci-dessous sont celles que j'ai appliquées lors de mes diverses expériences. Parallèlement, l'utilisation d'un tableau de suivi Excel garantit la traçabilité des demandes et des réponses reçues des clients ou des audités, ce qui est essentiel.

3.1. La communication aux clients

Une des options disponibles pour mutualiser les audits est la communication proactive avec les clients.

Lorsqu'un audit est planifié pour un client spécifique, l'objectif est d'évaluer les clients existants qui pourraient bénéficier de l'audit en question. Cela peut se faire par :

- Une analyse des secteurs d'activité similaires, selon le scope de l'audit ;
- Une évaluation des besoins d'audit des clients potentiels.

Puis, via une communication par mail, les Donneurs d'Ordres identifiés sont contactés afin de les informer de la planification de l'audit ainsi que de l'intention de mutualiser celui-ci. La communication doit être claire et concise et doit inclure les informations suivantes :

- Le scope et l'objectif de l'audit ;
- Les bénéfices de la mutualisation ;
- Les dates et modalités de l'audit.

Exemple type : pour un audit planifié d'un site pharmaceutique produisant du stérile, chaque client de notre base de données commercialisant des médicaments stériles sont contactés et informés.

La mutualisation des audits par la communication proactive avec les clients peut non seulement permettre d'optimiser les ressources, mais aussi renforcer les relations avec les clients en montrant une volonté de collaboration et d'optimisation des coûts.

3.2. La communication aux audités

La deuxième option de mutualisation, toujours par le biais d'une communication par mail, concerne le site audité.

Lorsqu'un audit est planifié et que la date est fixée avec l'audité, l'objectif est de le contacter afin d'introduire la notion de mutualisation. Il est alors proposé, si nécessaire, d'organiser une réunion pour expliquer plus clairement ce qu'est la mutualisation, ce qu'elle implique, ses avantages et son organisation.

Le but de cet échange avec le site audité est que ce dernier contacte ses clients afin de les prévenir qu'un audit par une partie tierce est planifié et les inviter à rejoindre cet audit.

Cet échange vise à encourager le site audité à informer ses clients qu'un audit par un tiers est programmé et à les inviter à y participer. Le site audité doit fournir les coordonnées du

prestataire d'audit externe à ses clients, après quoi le prestataire prend en charge toute la planification de l'audit avec le client.

3.3. Prospection via le site de l'ANSM

Une troisième méthode de mutualisation des audits consiste à effectuer des recherches sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), lorsque cela est possible. Le site de l'ANSM permet de rechercher des informations par spécialité pharmaceutique ou par substance active.

Lorsque qu'un audit est prévu, l'objectif est de déterminer ce que fabrique le site audité afin d'identifier, par la suite, via le site de l'ANSM, quels exploitants commercialisent le médicament et peuvent être intéressés par l'audit de leur fournisseur/sous-traitant.

La méthodologie est la suivante :

- **Recherche de la substance active d'intérêt ;**
- **Analyse des spécialités pharmaceutiques :** Après avoir obtenu la liste des spécialités, examiner chaque notice pour identifier les exploitants du médicament susceptibles de collaborer avec le site audité.
- **Prise de contact avec les laboratoires pharmaceutiques :** Contacter les laboratoires concernés pour les informer de la planification de l'audit et leur proposer de participer.

Prenons l'exemple du paracétamol : dans la liste des résultats générés par le site de l'ANSM, on trouve le « PARACETAMOL BIOGARAN 1g », commercialisé par le laboratoire BIOGARAN. Les fabricants associés à ce produit sont : FLAMEL TECHNOLOGIES, DELPHARM Evreux, DELPHARM Brétigny et DELPHARM Lille. En cas d'audit de ces laboratoires, le Donneur d'Ordre BIOGARAN pourrait être potentiellement intéressé et serait alors contacté par le prestataire en charge de la réalisation de l'audit.

3.4. La communication trimestrielle

La dernière technique de mutualisation des audits est la communication trimestrielle qui s'est révélée très efficace pour coordonner de nombreux audits mutualisés.

La communication trimestrielle est un outil de communication auprès de l'ensemble des clients du portefeuille du cabinet de conseil, réalisée une fois par trimestre.

L'objectif est de présenter aux clients un récapitulatif de nos audits passés, en cours de planification et planifiés. La communication se présente sous forme de différents tableaux réalisés à partir d'une extraction de l'ensemble des audits réalisés par le cabinet (depuis un logiciel de gestion par exemple tel que DOLIBARR). Grâce à cette présentation, les clients peuvent avoir une vue d'ensemble des activités et du calendrier des audits, et peuvent soumettre des demandes d'audits s'ils sont intéressés.

4. Les bénéfices de la mutualisation

Le processus de mutualisation s'avère très efficace et est de plus en plus adopté par les laboratoires. Ces techniques et prestations proposées sont avantageuses pour toutes les parties prenantes.

On parle d'une prestation « Gagnant - Gagnant - Gagnant ». Les avantages liés à la mutualisation des audits contribuent à la satisfaction des autorités compétentes.

En effet, face à une augmentation des demandes d'audits et à la hausse des coûts associés, il devient parfois difficile de mener à bien tous les audits prévus annuellement dans le cadre du programme d'audit. Cela peut entraîner des retards importants et des manquements à la réglementation. Mutualiser les audits constitue donc une solution efficace pour respecter les délais impartis tout en permettant à l'entreprise pharmaceutique d'optimiser ses ressources.

4.1. Les avantages du fournisseur/sous-traitant

Du côté du fournisseur, les audits mutualisés représentent un atout considérable et offrent des bénéfices sur plusieurs aspects.

En ce qui concerne la réalisation de l'audit, l'organisation générale est considérablement simplifiée. L'audit étant mené par une partie tierce (cabinet de conseil), une équipe d'auditeurs est désignée pour gérer l'ensemble du processus, du début à la fin. Ces auditeurs prennent en charge la communication avec les différents Donneurs d'Ordres ainsi que la gestion de leurs exigences liées à l'audit. Le planning des audits est élaboré par l'équipe d'auditeurs et s'applique à tous les laboratoires participants. Ces éléments d'organisation permettent un gain de temps significatif pour le site audité.

Les audits mutualisés offrent un gain de ressources considérable pour le fournisseur. En effet, certains fournisseurs peuvent être sollicités plusieurs fois par mois pour des audits de clients. Ces audits nécessitent un temps d'organisation et de préparation significatif, ainsi que la

mobilisation du personnel le jour de l'audit. En outre, les audits se déroulent généralement sur une ou deux journées, consacrant ainsi du temps uniquement aux audits clients, au détriment des autres obligations et missions du site audité. Les audits mutualisés permettent donc de regrouper plusieurs audits clients en une ou deux journées, ce qui permet d'économiser du temps, de réduire le nombre de journées d'audit et de limiter le personnel à mobiliser.

Un interlocuteur unique, l'équipe d'auditeurs, est désigné, ce qui favorise la fluidité et simplifie les échanges. Le client confie entièrement la prestation d'audit au cabinet de conseil.

Le dernier avantage, non négligeable, que le fournisseur tire des audits mutualisés est l'établissement d'un plan CAPA unique. Un audit nécessite la mise en place d'un plan CAPA lorsqu'une ou plusieurs non-conformités sont identifiées. Si le site audité a plusieurs audits prévus pour différents laboratoires, cela entraîne la création de plusieurs plans CAPA, et un suivi d'audit multiplié par le nombre d'audits réalisés, ce qui génère une charge de travail supplémentaire pour le fournisseur/sous-traitant.

En revanche, lors d'un audit mutualisé, plusieurs clients participent à l'audit sous la conduite d'une équipe d'audit unique d'où l'élaboration d'un plan CAPA unique pour tous les Donneurs d'Ordres.

4.2. Les avantages du Donneur d'Ordre

Concernant le Donneur d'Ordre, la mutualisation des audits présente plusieurs avantages.

Au niveau de la réalisation de l'audit, les audits mutualisés s'avèrent d'une grande utilité et peuvent parfois constituer la seule option pour effectuer un audit. En effet, certains sites audités exigent des droits d'accès importants pour permettre la réalisation des audits clients. Ces droits d'accès peuvent se présenter sous différentes formes :

- **Demande d'une participation financière** : Les droits d'accès peuvent aller de 2 000 à parfois 10 000 euros pour permettre la réalisation de l'audit. Pour certains laboratoires pharmaceutiques, le paiement de telles sommes n'est pas envisageable. Les audits mutualisés permettent de répartir ces coûts entre les différents clients, leur offrant ainsi la possibilité de participer à l'audit afin de répondre aux exigences réglementaires.

- **Demande de quantité de matière** : Certains sites audités n'acceptent de réaliser l'audit que si les Donneurs d'Ordres représentent, par exemple, des commandes de 10 tonnes de matières. Pour les clients qui ne commandent que quelques kilogrammes, il serait impossible de participer à l'audit de manière isolée. La mutualisation permet d'additionner les quantités de matière commandées par chaque client, atteignant ainsi le volume requis par le site audité en termes de droits d'accès. Dans ces situations, le partage de l'audit est essentiel pour respecter les exigences réglementaires tout en respectant le programme d'audit annuel.

En plus de permettre la réalisation de l'audit, la mutualisation offre une réduction significative des frais. Le coût d'un audit mutualisé est à la fois réduit et dégressif. Les frais de déplacement associés à l'audit sont également allégés, car ils sont partagés entre les différents clients souhaitant participer à l'audit concerné.

Les audits mutualisés engendrent un gain de ressources tant pour le fournisseur que pour le client. Le laboratoire Donneur d'Ordre n'aura pas besoin de désigner un auditeur, ce qui permet d'économiser du temps précieux, tant en termes de journée d'audit que de déplacements. De plus, le prestataire gère l'organisation, les échanges, la rédaction des livrables et le suivi du plan CAPA du site audité. Toutes ces raisons constituent des avantages de la démarche de mutualisation des audits.

Une simplification des échanges est permise grâce à la mutualisation. Une équipe d'auditeurs unique est désignée et s'occupe de la communication avec le site audité et le Donneur d'Ordre tout au long du processus d'audit. Le prestataire externe est réactif dans ses interactions et place le client au cœur de ses priorités.

En addition, lors d'un processus de mutualisation, les auditeurs assurent la confidentialité vis-à-vis des différents clients. Les rapports sont rédigés spécifiquement pour chaque client et peuvent être anonymisés si nécessaire. Ainsi, si une non-conformité propre à un client est identifiée, elle ne figurera pas dans le rapport d'audit des autres participants à cet audit.

4.3. Les avantages du prestataire externe (cabinet de conseil)

En effectuant des audits mutualisés, le prestataire mandaté pour l'activité d'audit bénéficie d'avantages à plusieurs niveaux.

Ces audits conduisent à la satisfaction des clients, qui est une priorité pour un cabinet de conseil. De fait, certains audits ne pourraient avoir lieu sans la participation de plusieurs clients, offrant ainsi à chaque client une opportunité d'audit qu'il n'aurait pas pu obtenir seul. De plus, le coût d'un audit mutualisé est inférieur à celui d'un audit privé, et les frais de déplacement sont répartis entre les différents Donneurs d'Ordres, ce qui réduit encore les dépenses. Toutes ces raisons participent à la satisfaction du client.

Les temps de déplacement sont optimisés : les auditeurs se déplacent sur un site pour le compte de plusieurs clients, évitant ainsi de devoir revenir plusieurs fois sur le même site pour différents clients à des dates rapprochées.

La mutualisation des audits permet également de valoriser le travail réalisé. Bien que l'audit soit plus conséquent et demande davantage de temps, tant pour l'organisation que pour la rédaction des livrables, il en demeure plus rentable ce qui permet aux auditeurs de mieux valoriser leur travail final.

5. Les inconvénients de la mutualisation

Nous venons de voir que la mutualisation des audits pharmaceutiques présente de nombreux avantages. Cependant, ce processus comporte quelques inconvénients potentiels. Il est important de reconnaître ces inconvénients potentiels et de les prendre en considération lors de la mise en œuvre d'un audit mutualisé. Une gestion efficace de ces derniers peut contribuer à maximiser les avantages de la mutualisation des audits tout en minimisant les risques associés.

Voici quelques-uns de ces inconvénients :

- **Une perte de personnalisation** : il peut être difficile pour les auditeurs de personnaliser les critères d'audit et les exigences spécifiques à chaque laboratoire. Afin que l'audit soit efficace et pertinent pour tous les DO, il doit être suffisamment uniformisé/standardisé. Le risque est donc de ne pas prendre en compte l'ensemble des spécificités des laboratoires participants ;
- **Responsabilité et suivi des CAPA de l'audit** : lors d'un audit mutualisé, le suivi du plan CAPA post-audit peut s'avérer difficile à effectuer par les auditeurs. En effet, certains laboratoires souhaitent réaliser cette activité en interne, d'autres souhaitent la sous-traiter aux auditeurs. Cela implique une bonne organisation de la part des auditeurs.

De plus, certaines non-conformités sont applicables à tous les donneurs d'ordres, et certaines peuvent être spécifiques à un donneur d'ordre ce qui oblige à mettre en place, après la réception du plan CAPA de l'audit, un fichier par laboratoire participant indiquant les non-conformités et CAPA applicables à ce laboratoire ;

- **Diminution de la maîtrise du processus d'audit** : en mutualisant les audits de leurs sous-traitants, les laboratoires peuvent avoir moins de contrôle sur l'audit et son organisation, tels que le choix des auditeurs, les critères d'évaluation, le temps passé sur leurs spécificités.

6. Les outils applicables aux audits mutualisés

6.1. Tableau de suivi des audits mutualisés

Comme mentionné au début de la partie IV de cette thèse, le processus de mutualisation des audits requiert un suivi rigoureux et une traçabilité optimisée afin d'assurer une gestion efficace et maîtrisée.

Pour assurer une gestion optimale des audits mutualisés, un tableau de suivi a été mis en place, permettant de tracer toutes les informations pertinentes. Ce tableau est structuré en plusieurs phases, correspondant à la temporalité de l'audit, et inclut les informations suivantes (liste non exhaustive) :

- **Données pré-audit** :
 - Clients et leurs coordonnées ;
 - Contact du prestataire ;
 - Envoi du devis et date de sa signature ;
 - Réunion avec le client et réception de ses exigences ;
 - Envoi du plan d'audit et de la liste de la documentation.
- **Données post-audit concernant le rapport d'audit** :
 - Livraison de la version draft du rapport ;
 - Réception des commentaires des clients ;
 - Livraison du rapport final signé.
- **Données relatives aux CAPA** :
 - Envoi du devis et date de signature par les clients ;
 - Réception et acceptation du plan CAPA ;

- Nombre d'écarts communs et spécifiques à chaque client.

L'ensemble des données liées au suivi de l'audit et de sa mutualisation est centralisé dans un tableau unique, ce qui en fait un outil efficace pour assurer une gestion optimisée des audits mutualisés.

6.2. Processus d'un audit mutualisé

Le second outil instauré pour la gestion des audits mutualisés est le processus dédié à leur déroulement et à leur organisation, en coordination avec les Donneurs d'Ordres, schématisé dans la figure 14.

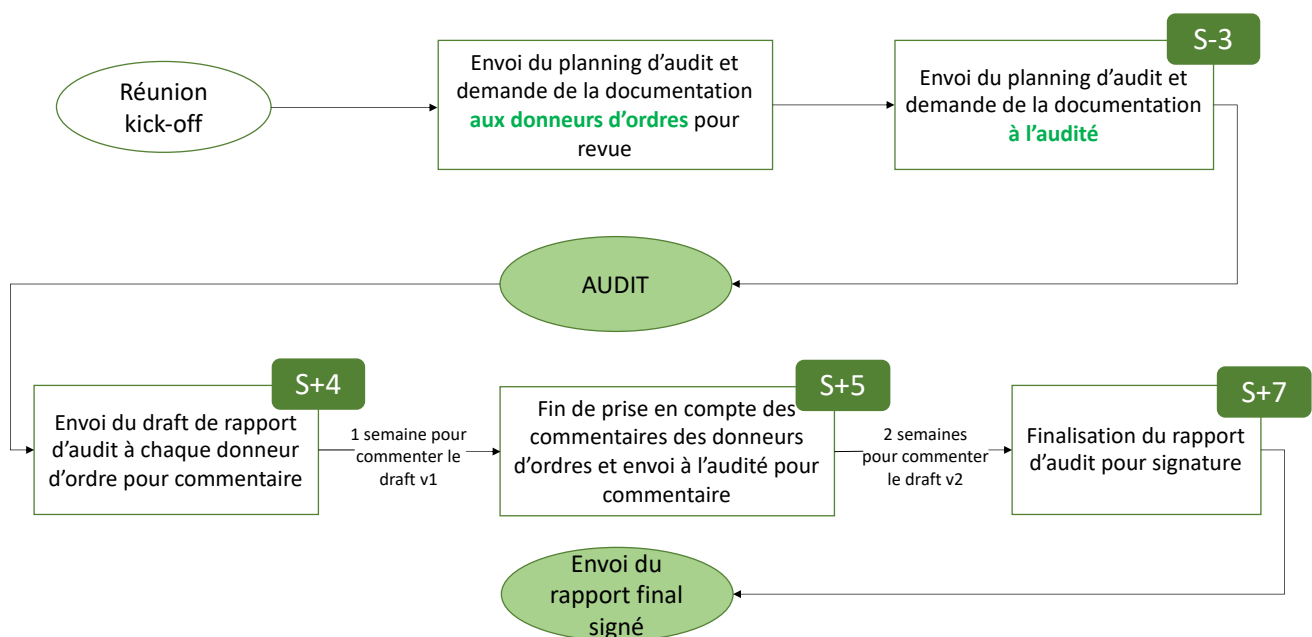


Figure 14 : Exemple de processus de réalisation d'un audit mutualisée

Lors de la réunion « kick-off » organisée avec chaque client participant en amont de l'audit mutualisé, plusieurs informations relatives à l'organisation de l'audit sont communiquées, notamment les délais à respecter, associés à la documentation, avant et après l'audit.

Les auditeurs doivent respecter divers délais, notamment pour l'envoi du planning et de la liste de la documentation, ainsi que pour la livraison de la version draft du rapport d'audit et de la version finale signée. Les délais accordés aux clients pour commenter et renvoyer le rapport d'audit aux auditeurs sont également précisés dans le processus, afin de minimiser les relances nécessaires et d'éviter tout retard dans l'ensemble de la prestation d'audit.

Toutes ces informations sont récapitulées dans un processus qui est transmis aux clients, assurant ainsi une visibilité claire sur la temporalité des événements liés à l'audit.

7. Indicateurs et résultats

7.1. Contexte

La mutualisation des audits fait l'objet d'un suivi régulier. Le tableau Excel de suivi des audits mutualisés permet de gérer les demandes et les communications avec les clients ou les sites audités. De plus, le suivi des audits et de leur mutualisation est effectué par mois et par année.

Un des outils de suivi de ce processus est l'utilisation d'indicateurs. Dans le cadre de mon expérience professionnelle précédente, des indicateurs avaient été mis en place au sein du pôle audit afin d'obtenir des résultats concrets et mesurables, ce qui permettait de suivre l'évolution de l'activité de mutualisation des audits au fil du temps.

7.2. Définition

Dans l'une de ses fiches pratiques, l'AFNOR définit la surveillance comme étant : *« un ensemble d'actions (vérifications, supervisions ou observations critiques) qui permet de relever les caractéristiques d'un produit, les paramètres d'un processus ou les performances du système de management concerné, afin d'en assurer la maîtrise »* (38).

La mesure des indicateurs constitue un outil de surveillance qui permet d'évaluer les performances de processus spécifiques en s'appuyant sur des objectifs définis à atteindre.

L'AFNOR identifie l'indicateur comme : *« une valeur ou un type de surveillance retenu pour suivre de manière quantifiée des évolutions de caractéristiques, des paramètres d'un processus ou des performances de ce processus ou du système de management concerné. Il permet notamment d'apprécier le niveau d'atteinte d'un objectif »* (38).

Afin de pouvoir évaluer les processus de manière pertinente, il est essentiel que les indicateurs et leurs objectifs soient définis selon la méthode « SMART ».

La méthode SMART, introduite pour la première fois par George T. Doran en 1981, permet de formuler des objectifs précis et réalisables. L'acronyme SMART se décompose de la manière suivante (39) :

- ✓ **S - Spécifique** : L'objectif doit être bien défini, précis et en lien avec l'activité concernée ;
- ✓ **M - Mesurable** : L'indicateur peut être de nature quantitative ou qualitative. Il doit être associé à un seuil (valeur cible) ou à un critère, permettant de déterminer si l'objectif a été atteint ;
- ✓ **A - Atteignable** : L'objectif doit être réalisable en fonction des ressources et du temps disponibles ;
- ✓ **R - Réaliste** : Il doit être pertinent et adapté aux capacités, aux contraintes et au contexte ;
- ✓ **T - Temporellement défini** : Il est nécessaire d'établir un cadre temporel clair, permettant de définir une échéance pour l'atteinte de l'objectif.

Cette méthode souligne que l'efficacité d'un indicateur SMART dépend directement de la clarté et de la pertinence de l'objectif fixé, garantissant ainsi une évaluation précise de sa réalisation.

7.3. Résultats

La mise en œuvre du processus de mutualisation et son suivi ont été effectués de manière régulière et rigoureuse depuis septembre 2021. Chaque mois, le processus de mutualisation des audits a été évalué à l'aide d'indicateurs.

Les figures ci-dessous présentent, les résultats du processus de mutualisation en comparant les données de l'année 2021 avec celles de l'année 2022. Ces résultats sont issus d'une de mes expériences professionnelles.

Deux indicateurs ont été définis et suivis :

- **Le taux de mutualisation** : pourcentage d'audits mutualisé par mois ;
- **Le nombre de Donneurs d'Ordre** participants aux audits par mois.

Résultats de l'indicateur n°1 : taux de mutualisation

Plusieurs seuils ont été définis pour évaluer le taux de mutualisation sur un mois donné.

Le premier seuil identifié correspond à l'objectif à atteindre, qui est le suivant : au moins 30% d'audits mutualisés sur un mois.

Le deuxième seuil identifié est le taux de mutualisation idéal à atteindre sur un mois. Un résultat égal ou supérieur à 70% de mutualisation est considéré comme très satisfaisant.

L'objectif est d'obtenir des résultats homogènes tout au long d'une année tant au niveau du nombre d'audits effectués qu'au niveau du taux de mutualisation atteint, chaque mois.

Le diagramme en barres (en bleu foncé) illustre le nombre d'audits réalisés au cours du mois correspondant.

Le taux de mutualisation est calculé en fonction du nombre de laboratoires Donneurs d'Ordre participants par rapport au nombre total d'audits réalisés durant le mois. Ce taux est représenté par les courbes sur les figures 15 et 16 (en orange ou en vert).

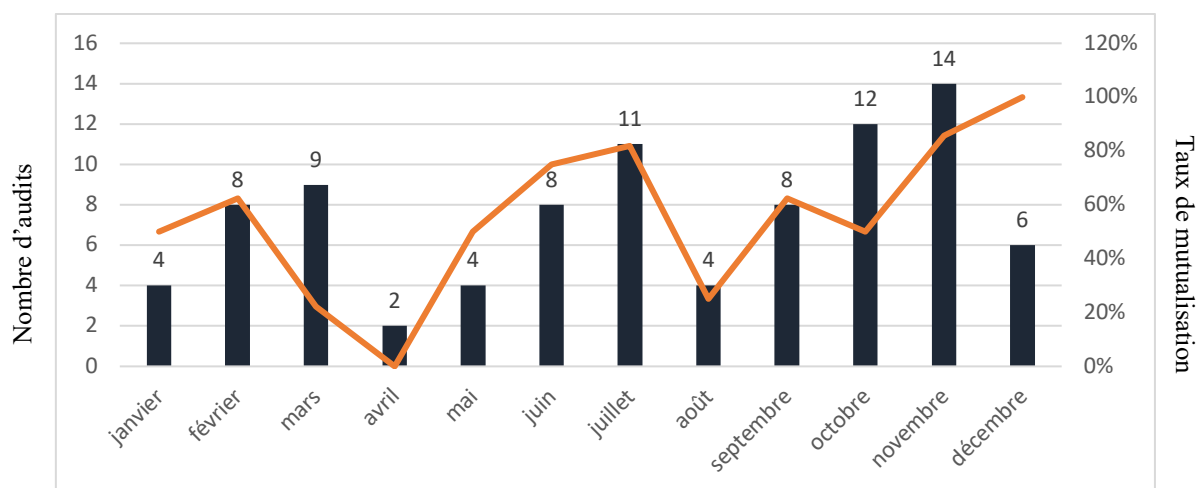


Figure 15 : Nombre d'audits et taux de mutualisation associé pour chaque mois en 2021

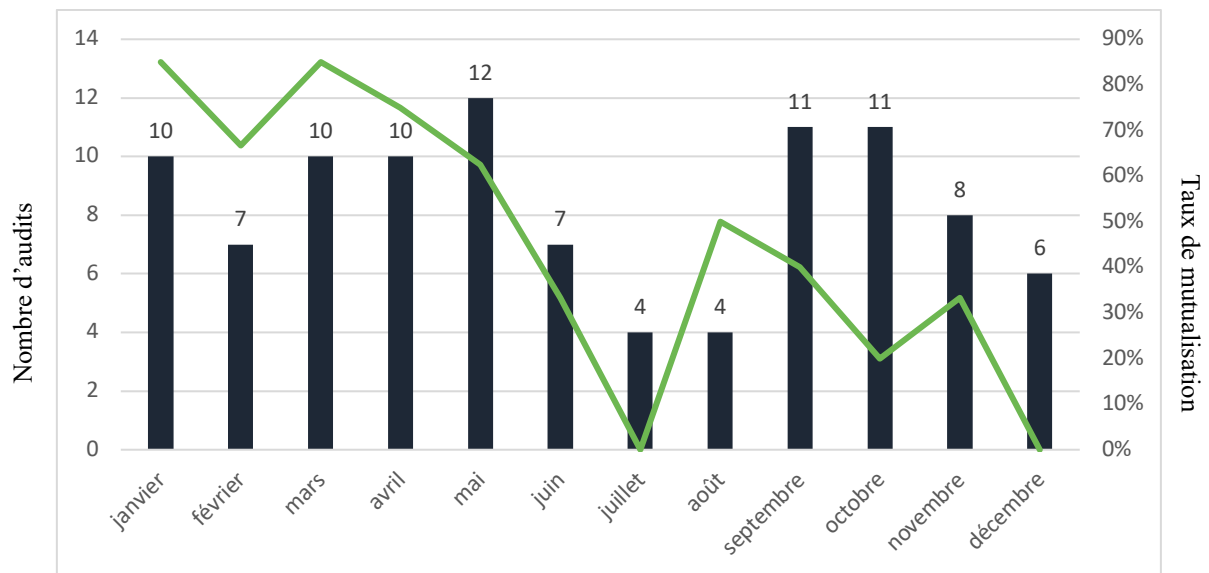


Figure 16 : Nombre d'audits et taux de mutualisation associé pour chaque mois en 2022

Résultats de l'indicateur n°2 : nombre de Donneurs d'Ordre participants

Les figures 17 et 18 présentent également les résultats du processus de mutualisation en comparant les années 2021 et 2022. L'indicateur correspond au nombre de Donneurs d'Ordre ayant participé aux audits chaque mois, par rapport au nombre d'audits planifiés et réalisés.

Le diagramme en barres de couleur bleue illustre le nombre d'audits réalisés sur un mois donné, tandis que le diagramme en barres de couleur orange représente le nombre de Donneurs d'Ordre ayant participé aux audits durant ce même mois.

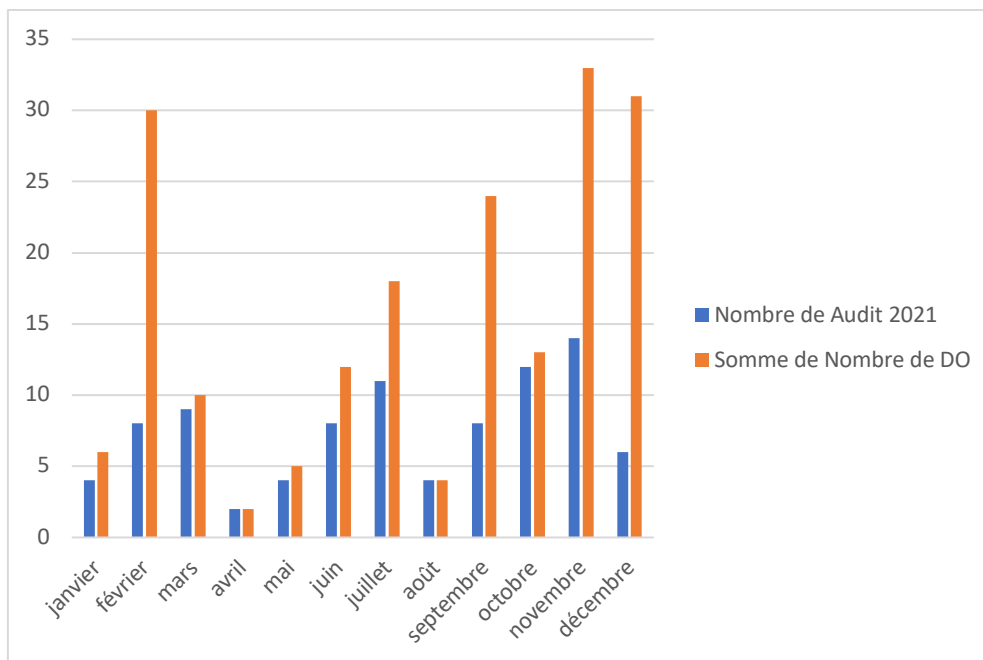


Figure 17 : Nombre d'audits sur l'année 2021 et somme du nombre de DO pour chaque mois

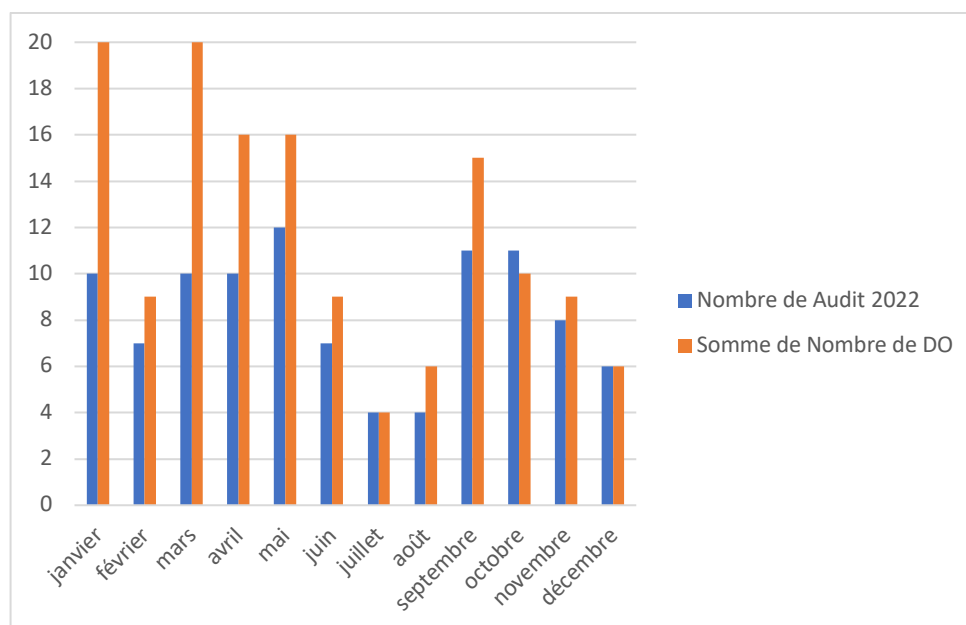


Figure 18 : Nombre d'audits sur l'année 2022 et somme du nombre de DO pour chaque mois

L'analyse des résultats des années 2021 et 2022 permet de faire plusieurs constats :

- La mutualisation se développe de manière significative dans les pratiques d'audits ;

- La mutualisation nécessite un suivi régulier et doit être intégrée au sein d'une routine de travail. En effet, depuis septembre 2021 le nombre d'audits mutualisés ainsi que le nombre de Donneurs d'Ordres participants à chaque audit ont considérablement augmenté. Ces résultats sont la preuve qu'une personne dédiée au projet ou du moins, un suivi régulier du processus est indispensable pour obtenir des résultats satisfaisants ;
- Cependant, dès que le suivi devient irrégulier (au niveau de l'activité de prospection et de la communication avec les DO/audités), une chute considérable du taux de mutualisation des audits et du nombre de Donneurs d'Ordre participants est constatée, illustrant ainsi l'importance d'une grande discipline dans cette activité (comme le montrent les mois de juin à août 2022 et la période précédant septembre 2021, où le suivi du processus était devenu inconstant).

Conclusion

La gestion des sous-traitants dans l'industrie pharmaceutique est un processus fondamental pour assurer la qualité et la conformité des produits de santé. La sélection, la qualification et le suivi de ces sous-traitants, sont toutes des étapes devant être menées avec rigueur.

Cette thèse a démontré que les audits pharmaceutiques sont essentiels et omniprésents dans ce processus de maîtrise, en veillant à ce que les sous-traitants respectent les exigences strictes en matière de sécurité, de qualité et de réglementation.

L'audit est un élément indispensable du système d'assurance qualité d'un laboratoire pharmaceutique. Il joue un rôle clé dans l'amélioration continue du système en identifiant les écarts entre les exigences et la réalité, permettant ainsi de mettre en place des actions préventives ou correctives pour remédier à ces écarts. Les audits externes permettent de sélectionner, d'évaluer et de s'assurer de la qualité des services fournis par les sous-traitants. Les auditeurs doivent être qualifiés pour appliquer les différentes techniques d'audit et respecter plusieurs principes, tels que décrits dans cet ouvrage.

La mutualisation des audits pharmaceutiques consiste à effectuer un audit d'un sous-traitant pour plusieurs donneurs d'ordre, réalisé par une tierce partie (comme un cabinet de conseil). Ce processus nécessite une planification rigoureuse, une conduite harmonisée de l'audit et un suivi post-audit optimisé pour garantir son efficacité et sa réussite. De nombreux avantages pour l'ensemble des parties prenantes ont été exposés, ainsi que quelques inconvénients à prendre en compte lors de la mise en œuvre de ce processus.

En conclusion, la maîtrise des sous-traitants par le biais des audits pharmaceutiques mutualisés constitue une méthode de gestion prometteuse pour l'industrie pharmaceutique. Cette approche nécessite une organisation et un suivi spécifiques, ainsi qu'une communication efficace entre les parties prenantes. À terme, la mutualisation des audits pourrait devenir une pratique standardisée, renforçant la confiance entre les laboratoires, les sous-traitants et les autorités compétentes, tout en garantissant une qualité optimale des produits destinés aux patients.

Bibliographie

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2024 Aug 14]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
2. Article L5111-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2024 Aug 14]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689868
3. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cited 2024 Aug 14]. Autorisation de mise sur le marché (AMM). Available from: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
4. Technoflex [Internet]. [cited 2024 Sep 14]. L’envoi de la sous-traitance pharmaceutique. Available from: <https://www.technoflex.net/actualites/flexmag/flexmag-n10/lenvoi-de-la-sous-traitance-pharmaceutique/>
5. Certipharm_congres_du_01dec2016.pdf [Internet]. [cited 2024 Sep 15]. Available from: http://www.guidepharmasante.fr/sites/default/files/brochures/certipharm_congres_du_01dec2016.pdf
6. Article L5124-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2024 Mar 15]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028655444
7. ANSM [Internet]. [cited 2024 Mar 15]. Demander une autorisation d’ouverture d’établissement / modific. Available from: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/ouverture-detablissement-modification-substantielle>
8. Article R5124-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2024 Mar 15]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761806
9. Perroy - 2017 - Marine Aulois-Griot Caroline Berland-Benhaim Éric .pdf [Internet]. [cited 2024 Aug 15]. Available from: https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/les-actualites/fichier-public/tap_perroy_vf_.pdf
10. Article R5124-36 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2024 Sep 17]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038446019/2019-05-05/
11. Sous-section 1 : Conditions d’exercice (Articles R5124-16 à R5124-33) - Légifrance [Internet]. [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006196568>
12. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr:term:3.6.5>

13. Ribaud V. Qu'est-ce qu'un Systèmes de Management de la Qualité ou SMQ ? [Internet]. Prium Transition. 2021 [cited 2024 Aug 21]. Available from: <https://prium-transition.com/systeme-management-qualite/>
14. Système management qualité, 8 principes management qualité, smq, amélioration continue [Internet]. [cited 2024 Aug 20]. Available from: <https://www.axess-qualite.fr/management-qualite.html>
15. L'approche processus et les types de processus [Internet]. [cited 2024 Aug 21]. Available from: <https://www.axess-qualite.fr/approche-processus.html>
16. 14:00-17:00. ISO. [cited 2022 Aug 28]. ISO 9001:2015. Available from: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/06/20/62085.html>
17. Roue de Deming (PDCA) : Définition et étapes [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://blog-gestion-de-projet.com/suivons-la-roue-de-deming-ou-cycle-de-shewart-deming/>
18. Tuleap [Internet]. [cited 2024 Aug 22]. ISO 13485 - Qu'est-ce qu'un bon SMQ pour les logiciels de dispositifs médicaux ? • Tuleap. Available from: <https://www.tuleap.org/fr/qualite-logicielle/iso-13485-qu-est-ce-qu-un-bon-systeme-management-qualite-logiciels-medicaux>
19. Afnor EDITIONS [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://www.boutique.afnor.org/Store/Preview/DisplayExtract?ProductID=81329&VersionID=6>
20. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audits (Rev 1). [Internet]. [cited 2024 Aug 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-iv-pharmacovigilance-audits-rev-1_en.pdf
21. 20240613-guide-bpf-2024-2.pdf [Internet]. [cited 2024 Sep 19]. Available from: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/13/20240613-guide-bpf-2024-2.pdf>
22. WHO_VSQ_97.01_fre.pdf [Internet]. [cited 2024 Sep 19]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf?sequence=1
23. ANSM [Internet]. [cited 2024 Sep 19]. Bonnes pratiques de distribution en gros. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros>
24. sts_20140009_0001_p000.pdf [Internet]. [cited 2024 Sep 19]. Available from: https://sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140009_0001_p000.pdf
25. Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 10]. Available from: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Conseil_international_d%27harmonisation_des_exigences_techniques_pour_l%27enregistrement_des_m%C3%A9dicaments_%C3%A0_usage_humain&oldid=216586146

26. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cited 2024 Mar 22]. Available from: <https://www.ich.org/page/working-groups>
27. 2023ULILE009.pdf [Internet]. [cited 2024 Aug 11]. Available from: https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2023/2023ULILE009.pdf
28. Loi n° 75-1334 du 31 décembre 1975 relative à la sous-traitance. [Internet]. [cited 2024 Sep 08]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000889241>
29. Afnor EDITIONS [Internet]. [cited 2024 Sep 08]. Available from: <https://www.boutique.afnor.org/Store/Preview/DisplayExtract?ProductID=44638&VersionID=6>
30. Tchoreloff PP. RELATION CLIENT / FOURNISSEUR. 2022.
31. Afnor EDITIONS [Internet]. [cited 2024 Mar 18]. NF EN ISO 19011. Available from: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-19011/lignes-directrices-pour-laudit-des-systemes-de-management/fa189563/81329>
32. Bernatets M. L'audit : un outil du système de management qualité de l'industrie pharmaceutique. 2018 Dec 17 [cited 2022 Aug 28];68. Available from: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01960349>
33. Strategiqua. Devenir auditeur : planifier, réaliser et suivre les audits. 2022 Jun.
34. 14:00-17:00. ISO. [cited 2022 Aug 28]. ISO 19011:2018. Available from: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/07/00/70017.html>
35. ANSM [Internet]. [cited 2023 Jan 12]. Synthèses des campagnes d'inspection. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/syntheses-des-campagnes-dinspection>
36. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
37. Page Personnel [Internet]. [cited 2022 Aug 28]. Focus sur la communication non verbale. Available from: <https://www.pagepersonnel.fr/advice/candidats/r%C3%A9ussir-votre-entretien-d%E2%80%99embauche/focus-sur-la-communication-non-verbale>
38. 0047_FP-QE_01.2017.pdf [Internet]. [cited 2024 Aug 14]. Available from: https://fichespratiques.afnor.org/wp-content/uploads/2017/09/0047_FP-QE_01.2017.pdf
39. Asana. Asana. [cited 2023 Sep 24]. Set—and achieve—SMART-er goals [2024]. Available from: <https://asana.com/fr/resources/smart-goals>

Annexes

Annexe 1 : Exemple de planning d'une journée d'audit (production d'articles de conditionnement)

Horaire	Activité	Thèmes abordés
08h30 – 9h30	Réunion d'ouverture	- Tour de table - Revue des objectifs de l'audit et du planning - Présentation générale de l'entreprise (audités) - Présentation du flux du produit audité : de la réception à l'expédition
9h30 – 12h00	Audit du site (suivant le process)	- Gestion des BAT - Visite des installations (réception, stockage, échantillonnage, fabrication, conditionnement, stockage des AC et expédition) - Gestion des délégations de prélèvement, si applicable
12h00 – 12h30	Zones techniques	- Visite zones techniques : boucle d'eau et système ventilation et de traitement d'air (HVAC), si applicable - Gestion des encres, si applicable
12h30 – 13h15	Pause déjeuner	<i>Sur place de préférence si possible</i>
13h15 – 14h00	Laboratoire / Contrôle Qualité	Audit du laboratoire CQ (Contrôle et tests des AC, Qualification des équipements).
14h00 – 16h00	Système Qualité : Revue de la documentation	- Plan de validation du site & Validation du matériel et du nettoyage - Maîtrise des fournisseurs - Dossier de lot produit - Gestion des écarts et des CAPA - Formation du personnel - Analyse de risques - Personnel - Libération et CoA - Gestion des échantillons conservés - Gestion du Change Control - Gestion des réclamations clients - Process de rappel des lots - AC (si applicable) et procédé, si applicable.

Horaire	Activité	Thèmes abordés
16h00 – 16h30	Préparation à la réunion de clôture	Synthèse du/des auditeur(s)
16h30 – 17h00	Réunion de clôture	- Finalisation de l'audit - Annonce des points forts et des non-conformités, si applicable - Point récapitulatif sur les suites de l'audit

Annexe 2 : Exemple d'un sommaire d'un rapport d'audit d'un site fabricant

Table des matières

Introduction	10
1 Gestion des matières premières et articles de conditionnement.....	11
1.1 Fournisseurs des matières premières et articles de conditionnement	11
1.2 Réception des matières premières et articles de conditionnement	11
1.3 Conditions de prélèvements des matières premières	13
1.4 Stockage des matières premières	14
2 Production.....	15
2.1 Processus de fabrication	15
2.2 Conditionnement et étiquetage.....	17
2.3 Stockage des produits finis	19
2.4 Transport des produits finis.....	20
3 Locaux et matériels.....	21
3.1 Locaux	21
3.2 Équipements.....	24
4 Contrôle Qualité	27
4.1 Contrôles des matières premières	28
4.2 Contrôles en cours de production	29
4.3 Contrôles du produit fini	29
4.4 Études de stabilité	30
5 Gestion de la Qualité	32
5.1 Organisation générale.....	32
5.2 Documentation.....	32
5.3 Gestion des CAPAs	32
5.4 Non conformités et OOS	33
5.5 Réclamations	34
5.6 Rappels de lot.....	34
5.7 Gestion des changements / change control.....	34
5.8 Revue qualité du produit.....	35
5.9 Gestion du risque.....	35
5.10 ICHQ3D.....	35
5.11 Data Integrity	36
5.12 Inspections, certifications et audits internes	36
6 Personnel	38
6.1 Organisation	38
6.2 Formation du personnel.....	39
6.3 Règles d'hygiène	40

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Laurine BAUERLE

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21401089**

N° Thèse : **96**

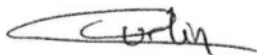
Nom et Prénom : **BAUERLE Laurine**

Sujet : **Le processus de maîtrise des sous-traitants par la mutualisation des audits pharmaceutiques**

Tours, le : **15/04/2025**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

DURLIN Stéphanie



DOUZIECH Laurence



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



BAUERLE Laurine

N° 96

TITRE DE LA THÈSE

Le processus de maîtrise des sous-traitants par la mutualisation des audits pharmaceutiques

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Assurer la protection des patients en garantissant la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments à chaque étape de leur cycle de vie est le principal défi de l'industrie pharmaceutique. Face à une réglementation de plus en plus stricte, les industries de santé se doivent de mettre en place un système d'assurance de la qualité robuste et maîtrisé, permettant de prévenir et réduire fortement le risque d'apparition de non-conformités.

Dans un contexte de mondialisation et d'évolution rapide de l'industrie pharmaceutique, la sous-traitance est devenue aujourd'hui une pratique courante. La production pharmaceutique est une des activités qui repose de plus en plus sur des partenariats avec des sous-traitants spécialisés pouvant offrir des compétences et des technologies avancées. Cependant, cette dépendance accrue souligne l'importance d'une bonne maîtrise de ces sous-traitants qui joue un rôle essentiel dans l'assurance de la qualité du médicament et donc de la sécurité des patients.

Dans ce contexte, les audits constituent un outil central dans la maîtrise des sous-traitants. Ils sont d'ailleurs une obligation réglementaire et, permettent de sélectionner, qualifier, et suivre ces derniers. Les audits sont également un moyen pour le Donneur d'Ordre d'installer une relation de confiance avec son sous-traitant. La mutualisation des audits, qui consiste à réaliser un audit unique pour le compte de plusieurs donneurs d'ordre, offre de nombreux avantages. Cette pratique constitue parfois la seule option pour certains laboratoires pharmaceutiques de maîtriser leurs sous-traitants.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Maîtrise des sous-traitants, sous-traitance, audits, mutualisation, Assurance Qualité, réglementation, Donneur d'Ordre, laboratoires pharmaceutiques, qualification, contrats, industrie pharmaceutique, non-conformité, CAPA, analyse de risque, indicateurs.

JURY

PRÉSIDENT : Madame DOUZIECH EYROLLES Laurence, Maître de Conférences, Pharmacien, Faculté de Pharmacie – TOURS

MEMBRES :

DURLIN Stéphanie, Pharmacien, Consultant Senior en Affaires Pharmaceutiques, Strategiqua - LILLE

TKITEK Yosra, Pharmacien, Consultant Manager en Affaires Pharmaceutiques, Strategiqua - BORDEAUX

BENAZIZI Mathilde, Pharmacien, Chargée Affaires Réglementaires, Les Laboratoires Pierre Fabre – PARIS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 6 décembre 2024 à la Faculté de Pharmacie de Tours