

Liste des abréviations

AC : Article de conditionnement

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APR: Annual Product Review

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Actions correctives et/ou actions préventives

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practice

IPC : In Process

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

M : Matière première du produit étudié

NA : Non Applicable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OOS: Out Of Specifications

OOT: Out Of Tends

PQR: Product Quality Review

QQOQCP : Qui Quoi Où Quand Comment Pourquoi ?

X : Produit étudié

Y : Principe actif de X

Liste des figures

Figure 1: Cycle PDCA	8
Figure 2: Illustration de l'application de la méthode des 5S	9
Figure 3: Diagramme des 6M	10
Figure 4: Diagramme de PARETO	11
Figure 5: Méthode QQQQCP	13
Figure 6: Exemple de cartes de contrôle	15
Figure 7: Organigramme de Médis Pharma Sénégal	24
Figure 8 : Procédé de fabrication de X (Flow chart).....	30
Figure 9 : Tendances de la masse moyenne IPC.....	33
Figure 10 : Tendances du temps de désagréation IPC	34
Figure 11 : Tendances de la dureté minimale et maximale	35
Figure 12 : Tendances de la friabilité des comprimés de X.....	36
Figure 13 : Tendances de l'épaisseur des comprimés.....	37
Figure 14 : Tendances du taux de rejet des métaux	38
Figure 15 : Tendances du Holding time du granulé.....	39
Figure 16 : Tendances du Holding time des comprimés nus.....	40
Figure 17 : Rendement de compression X.....	41
Figure 18 : Tendances du rendement de conditionnement des lots	42
Figure 19 : Tendances du rendement global des lots.....	43
Figure 20 : Tendances de la masse moyenne (à libération).....	45
Figure 21 : Tendances du temps de désagréation des comprimés	46
Figure 22 : Tendances de la teneur en principe actif Y/cp	47
Figure 23 : Evolution du Cpk des paramètres de libération entre 2016 et 2018	48
Figure 24 : Tendances de la masse moyenne des lots en cours d'étude de stabilité (30°C/65%HR)	52
Figure 25 : Tendances de la teneur en Y des lots en cours d'étude de stabilité (30°C/65%HR)	53

Figure 26 : Tendances du pourcentage de dissolution de Y des lots en cours d'étude de stabilité (30°C/65%HR)	53
--	----

Liste des tableaux

Tableau I : Procédure de réalisation de la revue annuelle qualité produit chez Médis Pharma	25
Tableau II : Composition du produit X	29
Tableau III : Liste des lots de X fabriqués entre Avril 2018 et Mars 2019	30
Tableau IV : Paramètres de libération et de péremption de X	44
Tableau V : Statut de qualification des équipements.....	49
Tableau VI : Processus à valider et leur statut.....	50
Tableau VII : Lots du PQR en cours d'étude de stabilité.....	51
Tableau VIII : Liste des lots de X en cours d'étude de stabilité	51
Tableau IX : Résultats d'inspection de l'échantillothèque.....	54
Tableau X : Liste des changes control	55
Tableau XI : Données réglementaires enregistrées durant la période du PQR .	55
Tableau XII : Résultats de contrôle des lots de M	56
Tableau XIII : Liste des articles de conditionnement	57
Tableau XIV : Résultats de contrôle des lots de Laize Alu.....	57
Tableau XV : Résultats de contrôle des lots de laize PVC.....	58
Tableau XVI : Résultats de contrôle des lots d'étuis	58
Tableau XVII : Résultats de contrôle des lots de notices.....	59

Sommaire

Introduction.....	1
Première partie : Généralités sur les notions de qualité et de revue qualité produit	3
I Généralités sur la notion de qualité.....	3
I.1 Définition.....	3
I.2 La qualité en industrie pharmaceutique.....	4
I.3 L'assurance qualité	5
I.3.1 Définition.....	5
I.3.2 Règles de l'assurance qualité	5
I.3.3 Missions de l'assurance qualité.....	6
I.4 Le contrôle qualité	6
I.5 Management qualité.....	7
I.6 Outils qualité et outils statistiques	8
I.6.1 Outils qualité.....	8
I.6.1.1 La roue de Deming	8
I.6.1.2 Les 5S.....	8
I.6.1.3 Le diagramme des 5M	10
I.6.1.4 Le diagramme de Pareto	11
I.6.1.5 L'AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité	11
I.6.1.6 QQQQCP (Qui Quoi Où Quand Comment Pourquoi ?)	12
I.6.1.7 Le Brainstorming	13

I.6.2 Outils statistiques.....	14
I.6.2.1 Cartes de contrôle	14
I.6.2.1.1 Définition	14
I.6.2.1.2 Types de carte de contrôle	14
I.6.2.2 Capabilité	16
I.6.2.2.1 Définition	16
I.6.2.2.2 Indices de capabilité	16
II Revue qualité produit	18
II.1 Définition et objectif.....	18
II.2 Historique	19
II.3 Contenu de la revue qualité des produits	19
Deuxième partie : Revue Annuelle Qualité du médicament X fabriqué chez Médis Pharma Sénégal.....	
	21
I Objectifs	21
I.1 Objectif général	21
I.2 Objectifs spécifiques.....	21
II Cadre de l'étude	21
II.1 Présentation des laboratoires Médis	21
II.2 Historique de l'entreprise Médis Sénégal.....	22
II.3 Organigramme de l'entreprise.....	23
III Méthodologie.....	25
III.1 Collecte des données.....	25
III.2 Rédaction de la revue.....	25

IV	Résultats	28
IV.1	Présentation de X.....	28
IV.2	Composition du produit X.....	29
IV.3	Procédé de fabrication.....	30
IV.4	Evaluation des lots	30
IV.4.1	Lots fabriqués durant la période du PQR	30
IV.4.2	Lots retraités, réincorporés, rejetés, en quarantaine.....	31
IV.4.2.1	Lots retraités, réincorporés.....	31
IV.4.2.2	Lots rejetés	31
IV.4.2.3	Lots en quarantaine.....	31
IV.5	Evaluation des OOS/OOT, des déviations et CAPA.....	31
IV.5.1	Evaluation des OOS/OOT.....	31
IV.5.2	Evaluation des déviations.....	32
IV.5.3	Actions correctives et/ou préventives.....	32
IV.6	Evaluation des réclamations, rappels et retours	32
IV.6.1	Réclamations	32
IV.6.2	Rappels.....	32
IV.6.3	Retours	32
IV.7	Evaluation des paramètres critiques in process et des rendements.....	32
IV.7.1	Masse moyenne IPC	33
IV.7.2	Temps de désagréation IPC.....	34
IV.7.3	Duretés minimale et maximale.....	35
IV.7.4	Friabilité des comprimés.....	36

IV.7.5	Epaisseur des comprimés	37
IV.7.6	Taux de rejet des métaux	38
IV.7.7	Holding time du granulé	39
IV.7.8	Holding time des comprimés nus	40
IV.7.9	Rendement de compression.....	41
IV.7.10	Rendement de conditionnement	42
IV.7.11	Rendement global	43
IV.8	Evaluation des paramètres de libération et de péremption	44
IV.8.1	Masse moyenne à libération.....	45
IV.8.2	Temps de désagrégation des comprimés	46
IV.8.3	Teneur en Y par comprimé	47
IV.9	Etude comparative des capacités des procédés de détermination des paramètres de libération de X entre 2016 et 2018.....	48
IV.10	Qualification et validation.....	49
IV.10.1	Statut de qualification des équipements	49
IV.10.2	Statut de validation des procédés	49
IV.11	Revue des données de stabilité.....	50
IV.11.1	Lots du PQR en cours d'étude de stabilité.....	51
IV.11.2	Revue de données de stabilité disponibles sur X	51
IV.11.2.1	Liste des lots de X en cours d'étude de stabilité	51
IV.11.2.2	Evaluation de la masse moyenne des lots en cours d'étude de stabilité	52

IV.11.2.3	Evaluation de la teneur en Y des lots en cours d'étude de stabilité	52
IV.11.2.4	Evaluation du Pourcentage de dissolution de Y des lots en cours d'étude de stabilité.	53
IV.12	Résultats d'inspection de l'échantillothèque	54
IV.13	Change control.....	54
IV.14	Revue des données réglementaires	55
IV.15	Revue des matières premières et articles de conditionnement	55
IV.15.1	Matière première.....	55
IV.15.2	Articles de conditionnement	56
IV.15.2.1	Laize alu	57
IV.15.2.2	Laize PVC	58
IV.15.2.3	Etuis	58
IV.15.2.4	Notices.....	59
V	Commentaires	60
	Conclusion	61
	Références bibliographiques	61

Introduction

Selon l'O.M.S, et d'après l'article 5111-1 du code de santé publique, On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

L'industrie pharmaceutique est de nos jours une industrie florissante et importante tant du point de vue de l'innovation que du business ; l'enjeu au niveau de la santé publique que représente la production de médicament nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la qualité, la sûreté et l'efficacité des produits et la satisfaction des clients et des consommateurs(1).

C'est pourquoi, les exigences qualité et réglementaires en matière de médicaments se sont considérablement intensifiées ces dernières années. Cette rigueur dans la production des médicaments a permis d'arriver à une maîtrise des processus pharmaceutiques. Un bilan synthétique est réalisé annuellement pour chaque produit, c'est ce que l'on nomme la revue annuelle qualité produit(2).

Cette dernière depuis son intégration en 2005 dans les BPF Européennes, a souvent été vécue comme une contrainte réglementaire nécessitant un gros investissement humain. Cependant, la revue annuelle qualité est très vite apparue comme un outil d'amélioration continue extrêmement puissant. Elle est en effet le seul outil permettant d'avoir une vision globale de la production et ainsi de pouvoir adapter sa stratégie qualité dans le but de limiter les non-conformités et les rappels de lot(3).

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail qui consiste à contribuer au suivi qualité d'un médicament X fabriqué par la société Médis Pharma Sénégal.

Il sera structuré en deux parties :

- Une première où nous allons effectuer une synthèse bibliographique sur les notions de qualité et de revue annuelle qualité produit (RAQP) ;
- Une deuxième partie où sera présenté un cas pratique effectué au niveau du site Médis Sénégal : la revue annuelle qualité de tous les lots du médicament X fabriqués entre Avril 2018 et Mars 2019.

**Première partie : Généralités
sur les notions de qualité et de
revue qualité produit**

I Généralités sur la notion de qualité

I.1 Définition

La qualité est une notion très large recouvrant de nombreux aspects. C'est pourquoi un nombre important de définitions peuvent se retrouver dans la littérature et les réglementations l'encadrant.

Sa définition a évolué au fur et à mesure de son intégration dans la gestion et le management des entreprises. Ainsi, à chaque publication des normes ISO, elle est approfondie et réévaluée :

- Aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire, au moindre coût et dans les moindres délais, les besoins des utilisateurs (ISO 9000 : 1982).
- Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites (ISO 9000 : 1987).
- Ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites (ISO 9000 :1994).
- Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences (ISO 9000 : 2000) **(4)**.
- Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences (ISO 9001: 2015) **(5)**.

Dans la pratique, la qualité se décline sous deux formes :

- **La qualité externe** : c'est lorsqu'un produit ou service répond parfaitement aux besoins et attentes des clients.
- **La qualité interne** : C'est la maîtrise et l'amélioration du fonctionnement de l'entreprise. Les bénéficiaires en sont la direction, le personnel de

l'entreprise, les actionnaires ... et bien sûr les clients. En réalité il est difficile de faire de la qualité externe sans la qualité interne(6).

Il est donc évident qu'une condition sine qua non pour réaliser un produit de qualité est, avant tout, d'avoir correctement identifié et exprimé les besoins que ce produit doit satisfaire.

1.2 La qualité en industrie pharmaceutique

Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité, en l'occurrence le médicament, sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing Practices (GMP).

Les BPF sont un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent 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 (AMM), l'autorisation d'essai clinique ou selon le dossier interne du produit. Les BPF ont pour but premier de diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique et s'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits(7).

Les BPF traitent de trois grands points:

- La Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique : principes et éléments essentiels;
- Les Bonnes pratiques de production et de contrôle de la qualité;
- Les Directives complémentaires comportant des sections sur les produits pharmaceutiques stériles et les bonnes pratiques de fabrication des principes actifs (8).

I.3 L'assurance qualité

I.3.1 Définition

L'assurance de la qualité est une notion vaste englobant tous les paramètres qui, considérés individuellement ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. Elle concerne l'ensemble des dispositions adoptées pour garantir que la qualité des produits (pharmaceutiques) correspond à celle requise pour l'usage.

Au sein d'une organisation, l'assurance de la qualité constitue un instrument de gestion. Dans les situations de sous-traitance, l'assurance de la qualité sert aussi à établir la confiance avec le fournisseur (7).

I.3.2 Règles de l'assurance qualité

L'assurance qualité est obtenue en appliquant 3 règles à savoir :

- **Ecrire ce que l'on doit faire** : Décrire les pratiques de l'entreprise,
- **Faire ce que l'on a écrit** : Mettre en œuvre ces pratiques,
- **Ecrire ce que l'on a fait** : Prouver cette mise en œuvre par des enregistrements.

Cette démarche englobe :

- Les actions préventives permettant de garantir que la politique, le système et la structure qualité permettent de réaliser les objectifs de la qualité fixés par l'entité,
- L'analyse des lacunes découvertes,
- La mise en œuvre de dispositions correctives pour améliorer la performance,
- Le suivi à nouveau de la mesure de la qualité pour évaluer l'adéquation des corrections apportées (9).

I.3.3 Missions de l'assurance qualité

Les principales activités de l'assurance qualité sont les suivantes :

- coordination de l'élaboration des outils d'assurance qualité
- rédaction des procédures qualité
- contrôle de l'application des procédures et de la réglementation en matière de qualité
- mise en œuvre des audits qualité des études et des systèmes de production
- organisation et planification des audits qualité en fonction des différents services concernés
- approbation et suivi de la mise en œuvre d'actions qualité, préventives ou correctives
- contrôle et exploitation des audits qualité
- mise en place et contrôle des indicateurs du tableau de bord qualité
- proposition et gestion de projets ou d'améliorations de la qualité
- animation de méthodes et d'outils qualité (cercles de qualité)
- sensibilisation et formation des services concernés à la qualité
- réponses aux questions interne et externe concernant la qualité
- actualisation des systèmes et outils qualité en fonction de leur évolution
- auto-inspection ou Audit interne **(10)**.

I.4 Le contrôle qualité

Dans les années 1930, le concept de contrôle qualité fait son apparition, par les biais des travaux de M. Shewart. Le but étant de mettre en place des organisations et des méthodes de travail nouvelles pour que l'on puisse maîtriser la qualité.

Shewart cherche à comprendre comment maîtriser la qualité d'un produit fabriqué en série. La clef réside dans les différentes variables entrant dans la fabrication du produit. Un contrôle de la qualité des produits va donc être fait sur un échantillon

prélevé en cours de production que l'on va comparer aux prérequis. Les résultats sont renseignés dans les cartes de contrôles inventées par Shewart qui permettront de voir la variabilité dans le procédé **(1)**.

Actuellement, le contrôle qualité est un passage obligatoire au sein d'une entreprise pharmaceutique afin de valider les médicaments conformes et de retenir ou d'exclure ceux qui apparaissent non conformes aux spécifications. Ces contrôles peuvent se dérouler sur les produits en cours de fabrication comme sur les produits finis ; ils incluent la vérification de divers paramètres : l'identité du produit, ses propriétés physiques, sa dissolution, la teneur de ses différents constituants ou encore sa pureté **(11)**.

1.5 Management qualité

Le management de la qualité (ou la gestion de la qualité) est l'ensemble des activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité.

La norme ISO 9001 version 2015 définit 7 principes de management la qualité qui sont des règles susceptibles de servir de base au management de la qualité :

1. Orientation client
2. Leadership ;
3. Implication du personnel ;
4. Approche processus ;
5. Amélioration ;
6. Prise de décision fondée sur des preuves ;
7. Management des relations avec les parties intéressées **(12)**.

I.6 Outils qualité et outils statistiques

I.6.1 Outils qualité

I.6.1.1 La roue de Deming

La roue de Deming est aussi appelée cycle PDCA (Plan, Do, Check et Act) ou méthode PDCA. Elle a été mise en place par William Edwards Deming.

Il s'agit de reproduire continuellement 4 étapes pour mener des actions. Elle est un des piliers des démarches qualité et constitue un des éléments de base de l'amélioration continue (13).

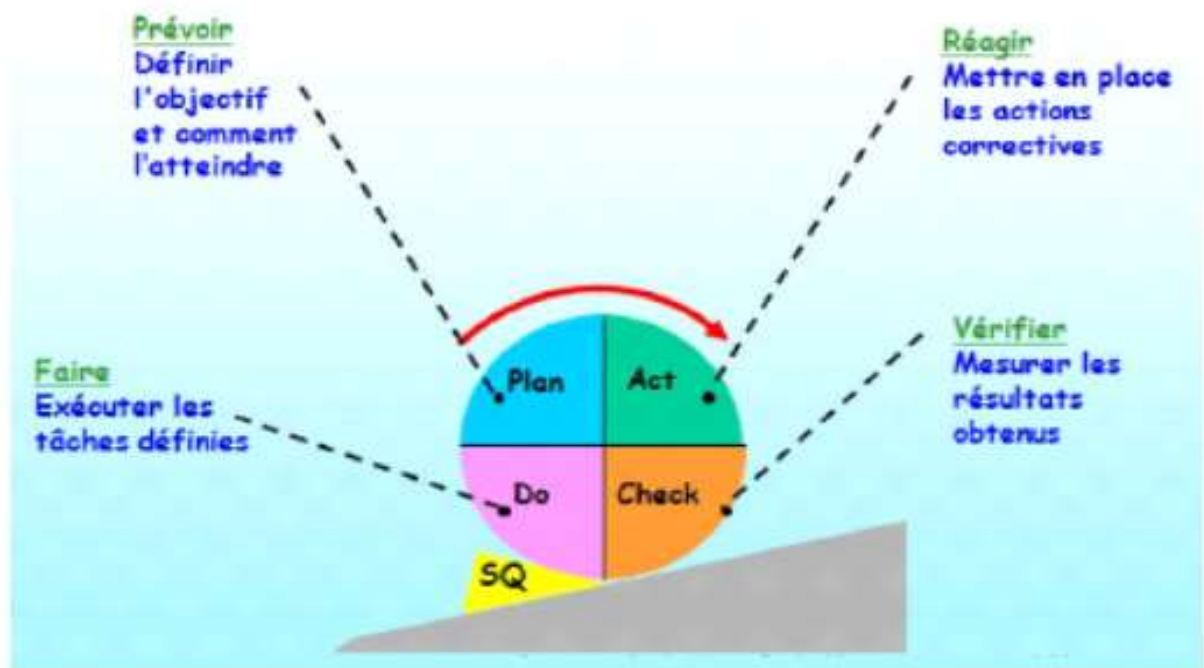


Figure 1: Cycle PDCA (14)

I.6.1.2 Les 5S

La méthode 5S est une méthode structurée visant à organiser le lieu de travail. Un lieu de travail bien organisé motive les personnes. Une démarche 5S améliore la sûreté, l'efficacité du travail, la productivité et favorise un sens de fierté et d'appartenance pour tous les opérateurs de ce lieu de travail (15).

Le nom "5 S" vient des initiales des mots clés de la méthode :

- Seiri / Débarrasser (éliminer ce qui est inutile),
- Seiton / Ranger (classer, ordonner ce qui est utile),
- Seiso / Nettoyer (tenir propre les outils, les équipements, l'atelier ...),
- Seiketsu / Organiser (établir et formaliser des règles),
- Shitsuke/ Maintenir la rigueur (respecter les règles).

Cette méthode :

- Améliore la productivité, l'efficacité et la qualité,
- Diminue les pannes (gravité/fréquence),
- Réduit les pertes de temps (recherche d'un outil ...),
- Contribue à l'implication et à la motivation du personnel,
- Inspire confiance et donne une bonne image de l'entreprise,
- Libère de l'espace inutilement utilisé,
- Améliore la sécurité au travail, réduit les risques de pollution et permet au personnel d'avoir une meilleure qualité de vie au travail (16).



Figure 2: Illustration de l'application de la méthode des 5S (17)

1.6.1.3 Le diagramme des 5M

Il est aussi appelé diagramme de causes/effets ou d'Ishikawa.

C'est une méthode permettant de présenter d'une façon claire toutes les causes qui produisent (ou peuvent produire) un effet donné en les classant en différentes familles.

Le nom « **5M** » vient de l'initiale de chaque nom de famille utilisée : **Main-d'œuvre, Matière, Méthode, Milieu, Matériel**. Cette méthode permet d'aboutir à une vision commune et non hiérarchisée des causes génératrices de l'effet observé (18).

Si Ishikawa parlait initialement de 5M, un dernier **M (Mesure)** vient compléter la liste car les défauts peuvent provenir de mesures incohérentes ou inexistantes(19). On parle ainsi de 6M.

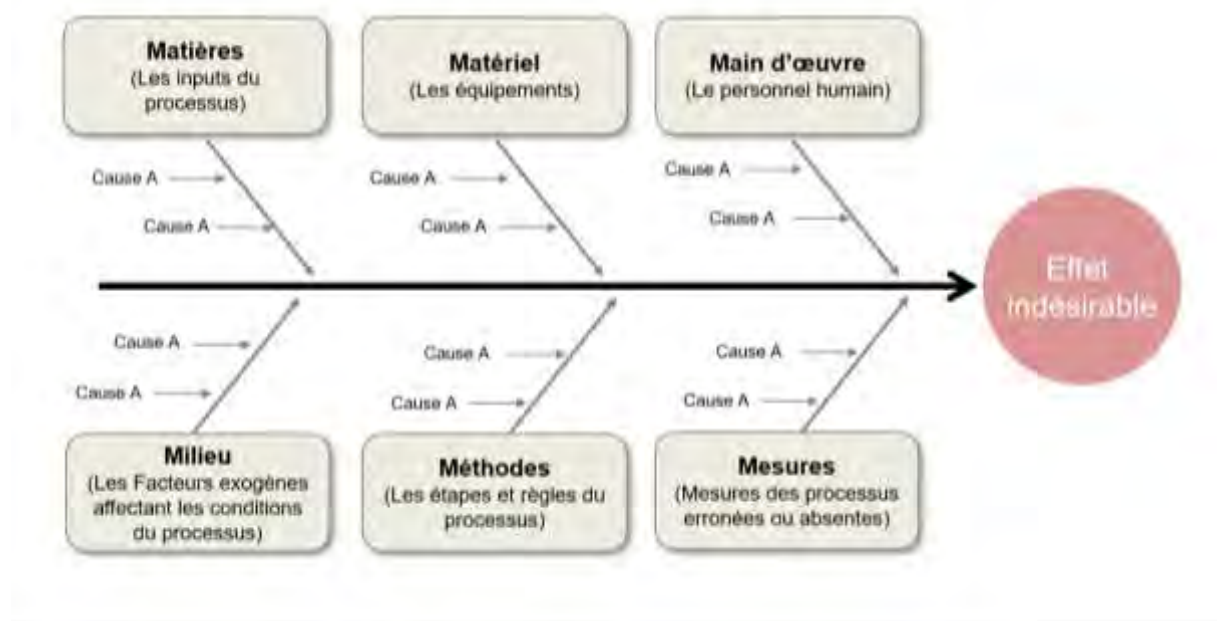


Figure 3: Diagramme des 6M (19)

1.6.1.4 Le diagramme de Pareto

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

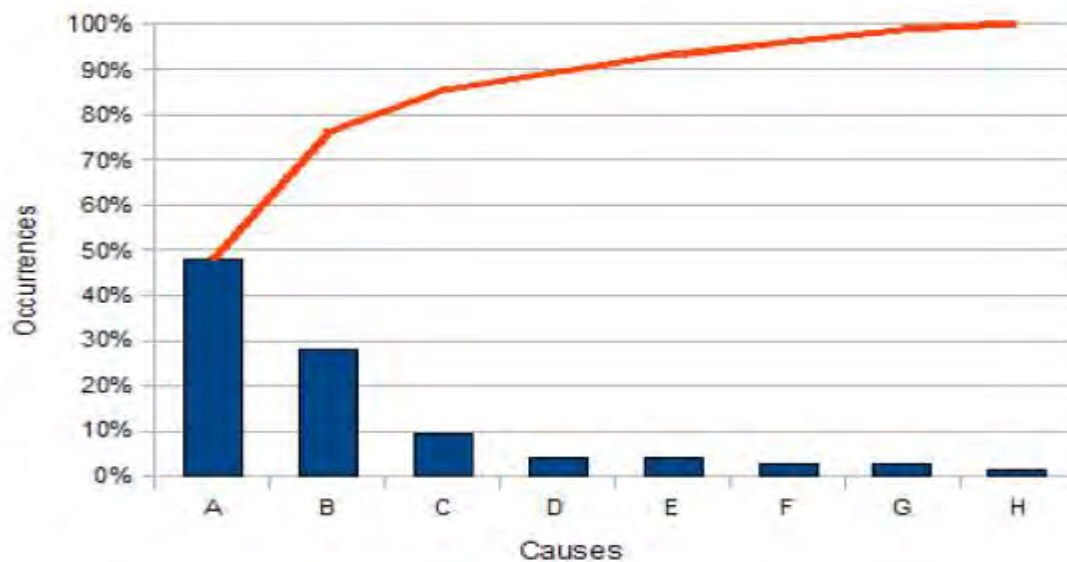


Figure 4: Diagramme de PARETO (20)

1.6.1.5 L'AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité

L'AMDEC est un outil qualité d'analyse préventive permettant d'identifier et de traiter les causes potentielles de défauts et de défaillance avant qu'ils ne surviennent. L'AMDEC est une méthode rigoureuse de travail en groupe, très efficace grâce à la mise en commun de l'expérience et des connaissances de chaque participant.

Le principe consiste à recenser toutes les causes potentielles de chaque mode de défaillance et d'évaluer la criticité. Cette dernière résulte d'une triple cotation :

- note "G" : Gravité ou sévérité de l'effet du défaut ou de la défaillance,
- note "O" : Occurrence ou fréquence d'apparition de la cause,
- note "D" : Détection : probabilité de non détection de la cause.

L'indice de criticité est obtenu par le produit des trois notes : $C = G \times O \times D$

Plus la criticité est importante, plus la défaillance considérée est préoccupante. Lorsque la criticité dépasse la limite prédéfinie par le groupe, ce dernier recherche les actions d'amélioration possibles pour la ramener à un niveau acceptable en jouant sur la gravité, l'occurrence et la non détection (16).

1.6.1.6 QQQQCP (Qui Quoi Où Quand Comment Pourquoi ?)

La méthode **QQQQCP** permet :

- D'explorer un problème
- De décrire un problème, une cause, une solution
- D'analyser avec précision les éléments d'un plan d'action

Elle s'applique comme suit :

- **1^{ère} étape:** Formuler la situation à décrire (thème)
- **2^e étape :** Décrire la situation avec les 6 questions
 - Qui : quelles sont les personnes concernées par la situation ?
 - Quoi : quels sont les éléments qui caractérisent la situation ?
 - Où : quels sont les endroits où l'événement se déroule ?
 - Quand : Quand cela apparaît-il, s'applique-t-il ?
 - Comment : comment se manifeste cet événement ? Comment cela arrive-t-il ? Comment procède-t-on ?

- Pourquoi : pourquoi cela se passe-t-il ainsi ? quelles sont les origines?
- **3^e étape** : Chiffrer les éléments en demandant combien ? à chaque question
- **4^e étape** : Exploiter l'analyse en fonction de la phase de la méthode de résolution de problème (1).

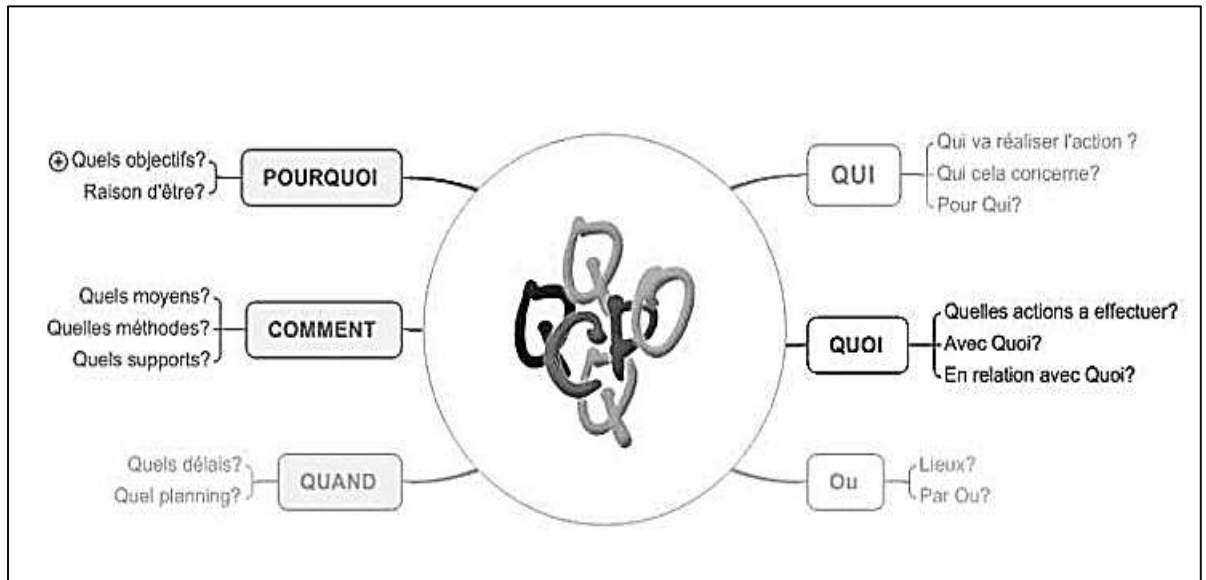


Figure 5: Méthode QQQQCP (21)

I.6.1.7 Le Brainstorming

Le brainstorming est une forme de remue-méninges dans lequel les participants d'un groupe apportent des idées de façon désordonnée. Ces idées sont d'abord recueillies sans jugement ou censure, puis sont ensuite triées (22).

Le Brainstorming peut être réalisé en deux étapes :

—• 1^{ère} étape : Récolter les idées

Chacun des participants devra à tour de rôle donner l'idée qui lui vient à l'esprit, sans aucune critique ou commentaire de la part d'une autre personne. Si un participant n'a pas d'idée, il passe son tour.

- **2^{ème} étape : Regroupement des idées**

Il faut regrouper les idées par famille (exemple : manque de connaissances, maintenance, sécurité, ...). Après analyse, certaines idées vont devoir être écartées pour des raisons de faisabilité, de coûts et d'autres raisons. Le principal objectif, ce n'est pas de savoir à qui appartient l'idée rejetée ou retenue, mais de voir ce qu'elle peut apporter. Les idées devront faire l'objet d'un vote pondéré suivant les critères de l'entreprise, et faire ressortir la meilleure solution(18).

1.6.2 Outils statistiques

1.6.2.1 Cartes de contrôle

1.6.2.1.1 Définition

Le principe des cartes de contrôle appliqué à des caractéristiques mesurables a été développé par Shewhart en 1925 (23).

Une carte de contrôle est définie comme un graphique avec des limites de contrôle sur lequel sont reportées les valeurs d'une mesure statistique faite sur une série d'échantillons dans un ordre particulier pour orienter le processus en fonction de cette mesure(24). Sachant qu'il est impossible de contrôler toutes les caractéristiques d'un produit, la carte de contrôle représente le suivi dans le temps d'une caractéristique que l'on considère comme importante. Le rôle de la carte de contrôle est d'identifier les dérives avant qu'elles n'amènent à des résultats OOS (3).

1.6.2.1.2 Types de carte de contrôle

Il existe plusieurs types de cartes de contrôle selon le type de caractéristiques étudiées, que ce soit un attribut (qualitatif) ou une variable (quantitatif).

➤ Les cartes de contrôle aux mesures

Les cartes de contrôle aux mesures sont utilisées lorsque la caractéristique suivie est mesurable (longueur, densité, dureté). Deux paramètres seront alors suivis : la valeur de tendance centrale (Moyenne $\bar{X}$, médiane) et la dispersion (écart-type S , étendue R). Ces deux paramètres feront l'objet de deux cartes de contrôle.

Les cartes aux mesures les plus utilisées sont :

- **Carte (X, S):** Carte Moyenne, écart type
- **Carte (X, R):** Carte Moyenne, étendue
- **Carte (I, MR):** Carte à valeurs individuelles-étendues mobiles(25)

Dans le cas de l'étude d'une variable, on utilise habituellement la carte de contrôle « moyenne ». Elle permet de voir comment évolue la moyenne de la caractéristique étudiée.

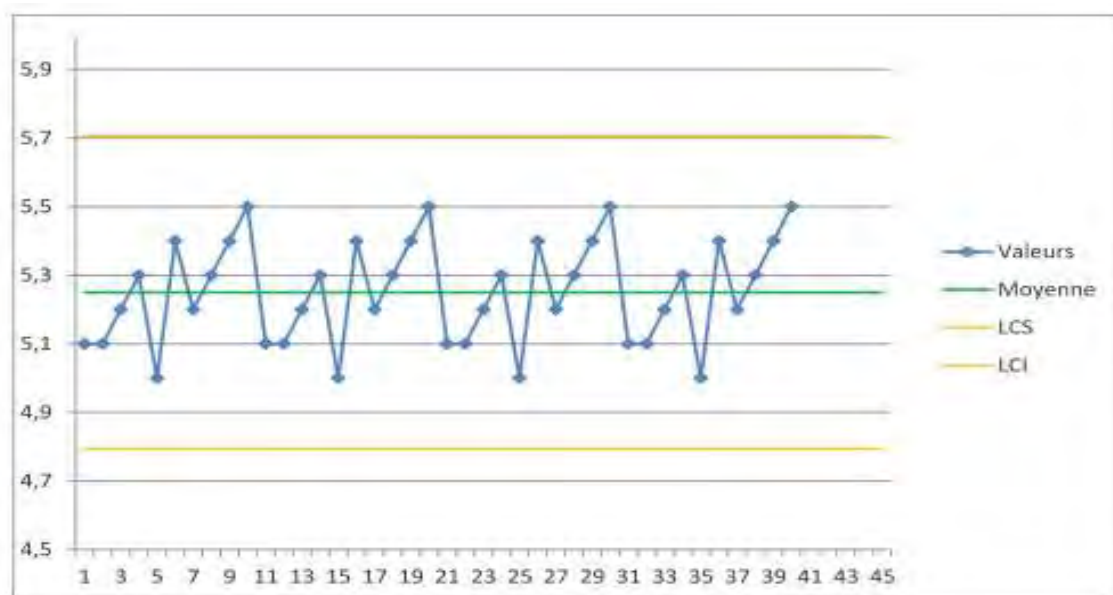


Figure 6: Exemple de cartes de contrôle (3)

Les limites OOT sont définies sur une base statistique en utilisant la méthode de carte de contrôle (26).

$$\text{Limites OOT} = \text{Moyenne} \pm 3 \sigma$$

➤ Cartes de contrôle par attributs

Beaucoup de caractéristiques de qualité ne peuvent être mesurées sur une échelle quantitative. Dans ce cas, on ne peut qu'évaluer la conformité ou la non-conformité de chaque pièce produite, et compter le nombre de pièces non conformes.

Les cartes de contrôle qui suivent l'évolution de telles caractéristiques sont appelées des cartes par attributs (23).

I.6.2.2 Capabilité

I.6.2.2.1 Définition

Une capabilité (ou indice d'aptitude) d'un moyen de production est la mesure établissant le rapport entre la performance demandée et sa performance réelle. La performance demandée est précisée par l'intervalle de tolérance, la performance réelle est révélée par la dispersion obtenue sur la production.

Elle constitue un outil fondamental de la démarche qualité utilisé à la fois à usage externe, comme indicateur d'assurance qualité et à usage interne, comme indicateur de progrès (27).

I.6.2.2.2 Indices de capabilité

➤ L'indice de capacité du procédé Cp

Cet indice est le rapport entre l'amplitude des variations permises, et l'amplitude réelle du procédé, considérée comme égale à six fois l'écart-type(28).

En d'autres termes, il s'agit d'un indice de la capacité des processus qui fournit une estimation de ce que le processus est capable de produire si le moyen de traitement devait être centré entre les limites de spécification. La Cp est calculé par la formule suivante (26) :

$$C_p = (USL - LSL) / 6\sigma$$

- USL: Limite supérieure de spécification
- LSL: Limite inférieure de spécification
- σ : écart-type

➤ **L'indice de capacité minimale du procédé Cpk**

C'est un indice de la capacité des processus qui fournit une estimation de ce que le processus est capable de produire, étant donné que le moyen de traitement peut ne pas être centré entre les limites des spécifications (limites OOT).

Pour les calculs de Cpk, 10 points de données doivent être considérés comme un minimum et 30 points de données sont recommandés pour une meilleure précision (26).

u : upper

l : low

$$C_{pk\ u} = (USL - \bar{X}) / 3\sigma$$

$$C_{pk\ l} = (\bar{X} - LSL) / 3\sigma$$

- USL: Limite supérieure de spécification
- LSL: Limite inférieure de spécification

- $\bar{X}$: moyenne des mesures individuelles
- σ : écart-type

Le Cpk considéré sera la valeur minimale entre Cpk u et Cpk l.

➤ **Les seuils d'acceptabilité de l'indice Cpk :**

- $Cpk < 1$: capacité du procédé non satisfaisante, émettre un plan d'actions ;
- $1 \leq Cpk < 1,33$: capacité du procédé satisfaisante ;
- $Cpk \geq 1,33$: capacité du procédé bonne(26).

II Revue qualité produit

II.1 Définition et objectif

La Revue Qualité Produit, également dénommée Product Quality Review (PQR) dans l'Union Européenne et Annual Product Review (APR) aux USA, consiste en une collecte importante de données quantitatives et qualitatives suivie d'une analyse de données. Il s'agit d'un document qualité dont le but est d'évaluer la maîtrise des procédés et de juger si des modifications sont nécessaires afin d'assurer le maintien de la qualité spécifiée des produits selon la réglementation en vigueur. Elle juge la répétabilité des procédés et permet de réaliser un bilan par produit des lots commercialisés sur une période déterminée depuis leurs fabrications jusqu'à leurs péremptions. Les revues annuelles qualité font partie intégrante du système qualité en tant qu'outil d'évaluation et d'amélioration continue, impliquant de nombreux services de l'entreprise (3).

II.2 Historique

La notion d'évaluation annuelle des produits apparaît pour la première fois aux Etats-Unis en 1978 par l'intégration de la FDA d'une nouvelle exigence dans le 21CFR part 211.180, révisé au 1^{er} avril 2017.

Elle a été applicable à partir du 28 mars 1979 et c'est à compter de cette date que l'on verra apparaître pour la première fois le terme Annual Product Review (APR) **(11)**.

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

Finalement l'introduction dans le chapitre des BPF européennes en janvier 2006 devient une obligation en terme de (RQP) : Revue qualité des produits qui est entrée en vigueur en 2007 **(20)**.

II.3 Contenu de la revue qualité des produits

Selon les BPF, la RAQP doit prendre en compte les revues précédentes et comprendre au moins :

- une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produit ;
- une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits pharmaceutiques finis ;
- une revue de tous les lots non conformes aux spécifications établies ainsi que les investigations correspondantes ;
- une revue de toutes les déviations significatives et des non-conformités, des investigations correspondantes et l'efficacité des CAPA mises en œuvre ;

- une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse ;
- une revue des variations de dossiers déposées, octroyées ou refusées ;
- une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ;
- une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité ainsi que les investigations correspondantes ;
- une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements ;
- une revue des engagements pris d'après les nouveaux dossiers et de leurs variations ;
- le statut de qualification des principaux équipements et des utilités, tels que les systèmes de traitement de l'air, d'eau ou de gaz comprimés et une revue du suivi du fonctionnement de ces équipements et installations ;
- une revue des contrats techniques pour s'assurer qu'ils sont tenus à jour.

Cependant, tout laboratoire peut ajouter à ce contenu décrit dans les BPF, des éléments qu'il juge pertinents dans le but de bien maîtriser la qualité de son produit.

**Deuxième partie : Revue
Annuelle Qualité du
médicament X fabriqué
chez Médis Pharma Sénégal**

I Objectifs

I.1 Objectif général

L'objectif général de ce présent travail est de contribuer au suivi qualité du médicament X fabriqué par Médis Sénégal.

I.2 Objectifs spécifiques

De manière spécifique, il s'agit de :

- Faire la collecte des données de fabrication, de conditionnement et de contrôle qualité des lots du produit X fabriqués durant la période de la revue qualité considérée (Avril 2018 – Mars 2019),
- D'analyser les tendances des paramètres in process, des paramètres de libération et des données de stabilité de X durant la période considérée,
- D'analyser la capabilité des processus utilisés (Cpk),
- D'identifier et de suivre les déviations, OOS, OOT, CAPA, changes control, réclamations, retours et rappels et données réglementaires enregistrés sur le produit X durant la période de la revue,
- De mettre en place des actions correctives et /ou préventives adéquates.

II Cadre de l'étude

La revue qualité de X a été réalisée au service Assurance Qualité de Médis Pharma durant le mois d'Avril 2019. Elle concerne tous les lots de X fabriqués entre Avril 2018 et Mars 2019.

II.1 Présentation des laboratoires Médis

Les Laboratoires Médis sont une société anonyme de droit tunisien ayant le

mandat de fabriquer et commercialiser divers médicaments génériques et des spécialités. Leader du marché des génériques en Tunisie, Médis est le premier laboratoire tunisien multinational. Il est présent dans différentes aires thérapeutiques (diabète, médicaments cardiovasculaires, antibiotiques, radiologie, ophtalmologie...) et a plus de 650 Autorisations de vente dans le monde dont 480 en Afrique. C'est un groupe qui se développe à l'étranger avec une filiale en Algérie, la création de Médis International en République Tchèque et celle du Sénégal.

II.2 Historique de l'entreprise Médis Sénégal

Située sur la route de Rufisque, l'entreprise a été créée en 1973 sous le nom de Société Industrielle Pharmaceutique de l'Ouest Africain (SIPOA). Cette dernière était une société d'économie mixte née d'une convention signée en septembre 1972 entre l'état sénégalais et Boehringer Ingelheim. Sa production faite de génériques était destinée essentiellement à l'approvisionnement des structures publiques de santé.

En 1989, la SIPOA a été rachetée par Rhône Poulenc Rorer qui a opéré de gros investissements de rénovation de l'outil avec la délocalisation de bon nombre de ses spécialités.

En 2000 la SIPOA devient Aventis Pharma, fruit de la fusion mondiale entre Rhône Poulenc et Hoechst.

Le 25 juin 2004, la société se mue en Sanofi Aventis fruit de la fusion entre Aventis Pharma et Sanofi Synthélabo.

Pour répondre à sa vocation africaine et marquer son identité, la société a été baptisée en 2006 Africasoins Production Groupe Sanofi Aventis.

Le 22 Juillet 2008 le groupe prend le nom de Winthrop Pharma Sénégal filiale du Groupe Sanofi Aventis.

Le 14 avril 2017 Winthrop Pharma Sénégal est reprise par le laboratoire Médis qui prend ainsi le nom de Médis Sénégal.

II.3 Organigramme de l'entreprise

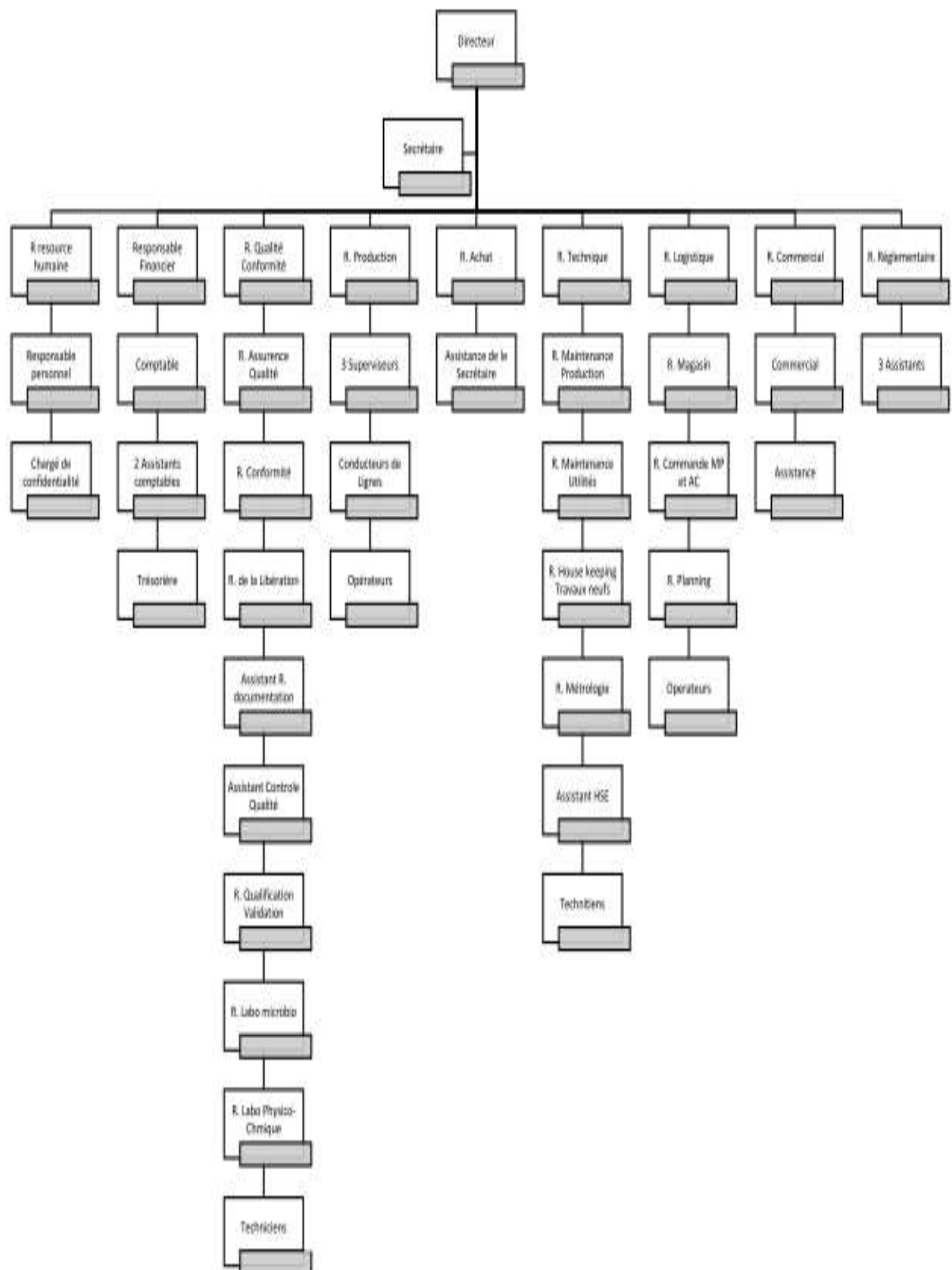


Figure 7: Organigramme de Médis Pharma Sénégal

III Méthodologie

III.1 Collecte des données

- Les résultats de contrôles des paramètres IPC (masse moyenne IPC, temps de désagrégation, duretés minimale et maximale, friabilité, épaisseur, taux de rejet des métaux, holding time du granulé et des comprimés nus), des rendements, ainsi que des paramètres de libération (Masse moyenne, temps de désagrégation et teneur en Y) ont été collectées dans les dossiers de lot du produit X.
- Les informations sur les déviations, OOS, OOT, CAPA, changes control, réclamations, retours et rappels de lots ont été collectées dans les bases de données du service Assurance Qualité de Médis Pharma.
- Les informations sur la situation réglementaire du produit X durant la période du PQR nous ont été fournies par le responsable réglementaire site.
- Les données de stabilité de X, de la revue échantillothèque et les résultats de contrôle de la matière première et des articles de conditionnement utilisés ont été collectées auprès du superviseur du laboratoire de physico-chimie.
- Les informations relatives à la qualification des équipements et à la validation des procédés ont été fournies par le Superviseur Qualification/ validation du site.

III.2 Rédaction de la revue

La revue qualité de X a été effectuée en suivant la procédure interne AQ PRO 024 de Médis Pharma.

Cette procédure a été résumée dans le tableau I.

Tableau I : Procédure de réalisation de la revue annuelle qualité produit chez Médis Pharma

Section	Description
Introduction	• Description du produit étudié, propriétés thérapeutiques, nombre de présentations existantes et compositions • Flow chart du process de fabrication
Evaluation des lots	• Nombre de lots (y compris les lots partiels avec les rendements globaux correspondants). • Liste des lots avec la présentation du produit, la date de fabrication, la date de libération, etc. • Nombre de lots retraités, rejetés et en quarantaine avec leurs pourcentages respectifs. • Liste des lots retraités, rejetés et en quarantaine avec leur description, la cause, les actions correctives et préventives et le délai de décision.

Section	Description
Evaluation des déviations, des OOS/OOT	Liste des lots avec déviations ou OOS avec leurs causes, les actions correctives préventives et leur efficacité (en mettant en évidence les problèmes les plus récurrents)
Réclamations/ Rappels/Retours	- Liste des réclamations sur la qualité du produit, leur cause (ou classification) et leur fréquence. - Liste des lots rappelés, la cause, les actions entreprises. - Liste des lots retournés avec la cause, les actions entreprises - Réclamation médicale et inspection liée au produit (si existantes)
Evaluation des IPC, des paramètres de libération et rendements	- Revue des résultats des paramètres IPC, des données informatiques si existant et des paramètres critiques du process de fabrication - Tendance et évaluation des résultats de produit fini (paramètres de libération) - Tendance et évaluation des rendements - Evaluation du Cpk
Evaluation de l'évolution du Cpk si possible	Evolution du Cpk par rapport aux années précédentes pour voir si le process est toujours sous contrôle
Etat de qualification des équipements et de validation des process	- Statut de qualification des équipements (date de qualification et date de la prochaine qualification) - Statut de validation des process - Vérification du statut de validation du process - Identification des besoins de validation
Analyse des tendances des données de stabilité Revue échantillothèque	- Stabilité de routine et accélérée - Revue des résultats disponibles et analyse de tendance - Revue de toutes déviations relatives aux études de stabilité - Contrôle visuel des échantillons de l'échantillothèque sans ouvrir le conditionnement primaire d'au moins $\sqrt{n} + 1$ des Lots avec au minimum 3 Lots ; avec n correspondant aux nombre de lots disponibles dans l'échantillothèque

Section	Description
Contrôle des changements (change control)	• Changement de produit (numéro de changement, date de mise en œuvre, description, validation) • Changement de process (numéro de changement, date de mise en œuvre, description, validation) • Changement d'équipements, de la méthode analytique (process validés)
Revue des soumissions de dossiers réglementaires et de contrôle	• AMM, références et pays concernés • Liste des dossiers réglementaires déposés, description et statut • Liste des dossiers de variation déposés, description, référence et statut • Revue des recommandations des autorités réglementaires liées au produit suite à une inspection • Revue des engagements du site dans le dossier déposé lors de la demande de visa (dans le cas d'un nouveau produit)
Revue des matières premières et articles de conditionnement	• Revue de toutes les matières premières et articles de conditionnement, avec une précision des fournisseurs pour chaque MP/AC utilisés • Liste des matières rejetées, description et actions entreprises. • Liste d'approbation des fournisseurs avec la matière, le nom du fournisseur et le statut. • Toutes déviations sur les MP/AC
Revue des utilités (eau PPI, eau purifiée, azote, air comprimé et environnement pour les injectables)	Synthèse du PQR (eau PPI, eau purifiée, azote, air comprimé et environnement)
Recommandations pour cette présente revue	• Liste des actions définies avec leur description et le délai de réalisation. • Evaluer si le produit détient les qualités attribuées ; si non, définir les actions correctives. • Reprise des actions non clôturées pour faire le suivi

Section	Description
Conclusion	• Evaluer si le produit détient toujours les qualités attribuées et assurer un suivi des actions définies suite à la revue • Récapitulation de toutes les grandes parties

NB : Le calcul des indices de capacités des procédés (Cp et Cpk) et des limites OOT se feront avec les formules suivantes :

$$Cp = \frac{(USL - LSL)}{6\sigma}$$

$$Cpk_u = \frac{(USL - \bar{X})}{3\sigma}$$

$$\text{Limites OOT} = \text{Moyenne} \pm 3\sigma$$

$$Cpk_l = \frac{(\bar{X} - LSL)}{3\sigma}$$

IV Résultats

IV.1 Présentation de X

Le médicament X se présente sous forme de comprimé oblong blanc, avec une gravure « 1000 » sur l'une des faces et une barrette de cassure sur l'autre face.

Il se présente en boîtes de 400 comprimés.

Y, principe actif du produit est un antalgique, antipyrétique, indiqué dans les douleurs et/ou fièvre (maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses etc.).

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 50 kg (à partir de 15 ans).

Le produit convenablement conditionné en plaquettes alvéolées, thermoformées, constituées d'une feuille de polychlorure de vinyle (PVC) scellée à une feuille

d'aluminium imprimée, possède une durée de validité de deux (02) ans. Il ne possède pas de conditions particulières de conservation.

MédiS Sénégal reçoit de son fournisseur le granulé M. Il s'agit d'un granulé directement compressible composé de 90% de Y et de 10% de différents excipients.

La taille théorique du lot industriel de X est fixée à 500 kg équivalent environ à 450.000 comprimés de 1111,11 mg.

MédiS Sénégal met donc en œuvre 500 kg de ce granulé et passe directement à l'étape de compression.

IV.2 Composition du produit X

Le produit renferme les matières premières listées dans le tableau II :

Tableau II : Composition du produit X

Composants	Formule unitaire (mg/comprimé)	Formule standard (kg)	Fonction
<i>PRINCIPE ACTIF</i>			
Y	1000,00	100,000	Principe Actif
<i>EXCIPIENTS UTILISES POUR LA FABRICATION DE X</i>			
Croscarmellose sodique	19,99	1,999	Désagrégeant
Povidone K30	7,80	0,780	Liant
Amidon de maïs pré-gélatinisé	77,77	7,777	Liant
Acide stéarique	5,55	0,555	Lubrifiant
TOTAL	1111,11	111,111	

IV.3 Procédé de fabrication

Le procédé de fabrication de X est schématisé à la figure 8 :

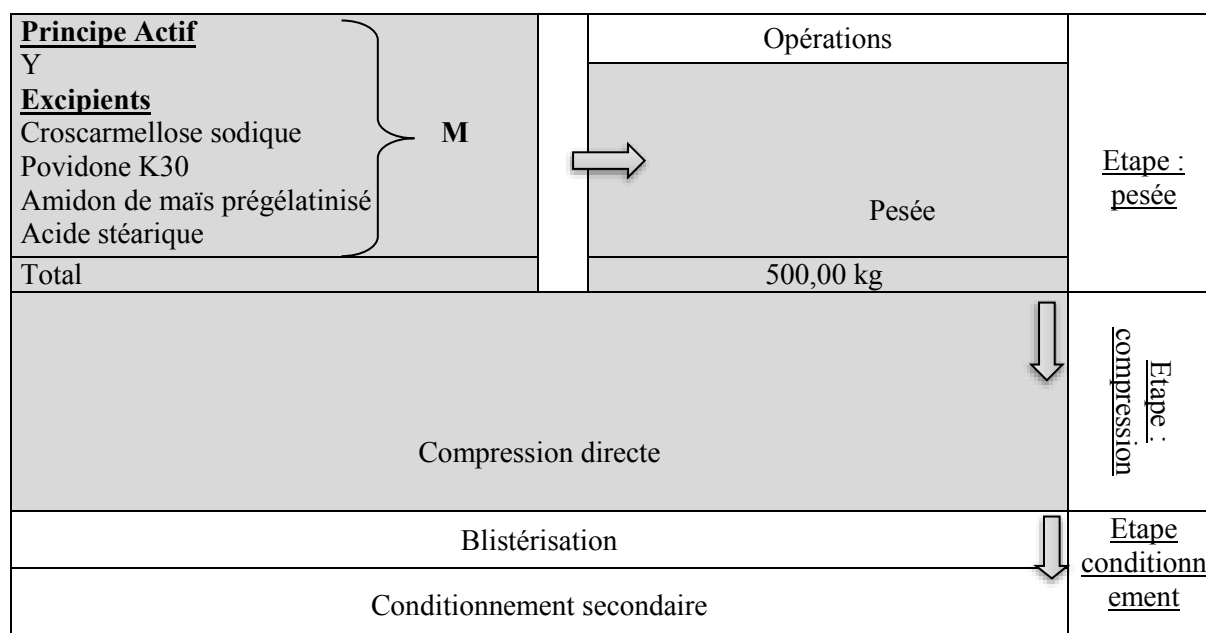


Figure 8 : Procédé de fabrication de X (Flow chart)

IV.4 Evaluation des lots

IV.4.1 Lots fabriqués durant la période du PQR

Seize (16) lots de X ont été fabriqués entre Avril 2018 et Mars 2019. Tous les lots fabriqués sont des lots entiers (taille standard : **500,00 Kg**)

Tableau III : Liste des lots de X fabriqués entre avril 2018 et mars 2019

N° de lot	Rang	Date de Fabrication	Date de Péremption	Statut	Date de libération
0486	1	27/06/2018	05/2020	Libéré	16/07/2018
0487	2	05/07/2018	06/2020	Libéré	17/07/2018
0488	3	06/07/2018	06/2020	Libéré	20/07/2018
0715	4	09/07/2018	06/2020	Libéré	20/07/2018
0716	5	10/07/2018	06/2020	Libéré	23/07/2018
0717	6	10/07/2018	06/2020	Libéré	23/07/2018
0718	7	12/07/2018	06/2020	Libéré	23/07/2018

N° de lot	Rang	Date de Fabrication	Date de Péréemption	Statut	Date de libération
0719	8	13/07/2018	06/2020	Libéré	25/07/2018
0720	9	20/07/2018	06/2020	Libéré	27/07/2018
0721	10	21/07/2018	06/2020	Libéré	27/07/2018
0722	11	11/07/2018	06/2020	Libéré	27/07/2018
0723	12	21/07/2018	06/2020	Libéré	27/07/2018
0765	13	21/07/2018	06/2020	Libéré	31/07/2018
0766	14	22/07/2018	06/2020	Libéré	30/07/2018
0767	15	22/07/2018	06/2020	Libéré	01/08/2018
0768	16	23/07/2018	06/2020	Libéré	01/08/2018

IV.4.2 Lots retraites, réincorporés, rejetés, en quarantaine

IV.4.2.1 Lots retraites, réincorporés

Aucun lot fabriqué durant la période du PQR n'a fait l'objet de réincorporation ou de retraitement.

IV.4.2.2 Lots rejetés

Tous les lots fabriqués durant cette période n'ont pas fait l'objet de rejet donc tous libérés.

IV.4.2.3 Lots en quarantaine

Aucun lot de X fabriqué durant la période du PQR n'a été mis en quarantaine.

IV.5 Evaluation des OOS/OOT, des déviations et CAPA

IV.5.1 Evaluation des OOS/OOT

Les OOS/OOT sont gérés conformément à la procédure interne CQ PRO 015 : *Résultats hors normes ou atypiques (OOS/OOT)*.

Aucune fiche OOS/OOT n'a été enregistrée sur X durant la période du PQR.

IV.5.2 Evaluation des déviations

Les déviations sont gérées conformément à la procédure interne AQ PRO 006 : *Traitement des déviations*.

Aucune déviation n'a été enregistrée sur le produit durant la période du PQR.

IV.5.3 Actions correctives et/ou préventives

Aucune action corrective et / ou préventive n'a été définie durant la période du PQR.

IV.6 Evaluation des réclamations, rappels et retours

IV.6.1 Réclamations

Les réclamations sont gérées conformément à la procédure interne AQ PRO 010 : *Traitement des réclamations*.

Aucune réclamation n'a été enregistrée sur X durant la période du PQR.

IV.6.2 Rappels

Les rappels sont gérés conformément à la procédure AQ PRO 011 : *Traitement des rappels*.

Les lots fabriqués durant la période du PQR n'ont pas fait l'objet de rappels.

IV.6.3 Retours

Les lots de X fabriqués durant la période du PQR n'ont pas fait l'objet de retour.

IV.7 Evaluation des paramètres critiques in process et des rendements

Une évaluation de la capacité process sera effectuée sur certains paramètres critiques in-process (masse moyenne IPC, épaisseur) et certains paramètres de libération (masse moyenne à libération et teneur en Y par comprimé).

IV.7.1 Masse moyenne IPC

Les résultats de contrôle de la masse moyenne IPC sont représentés à la figure 9.

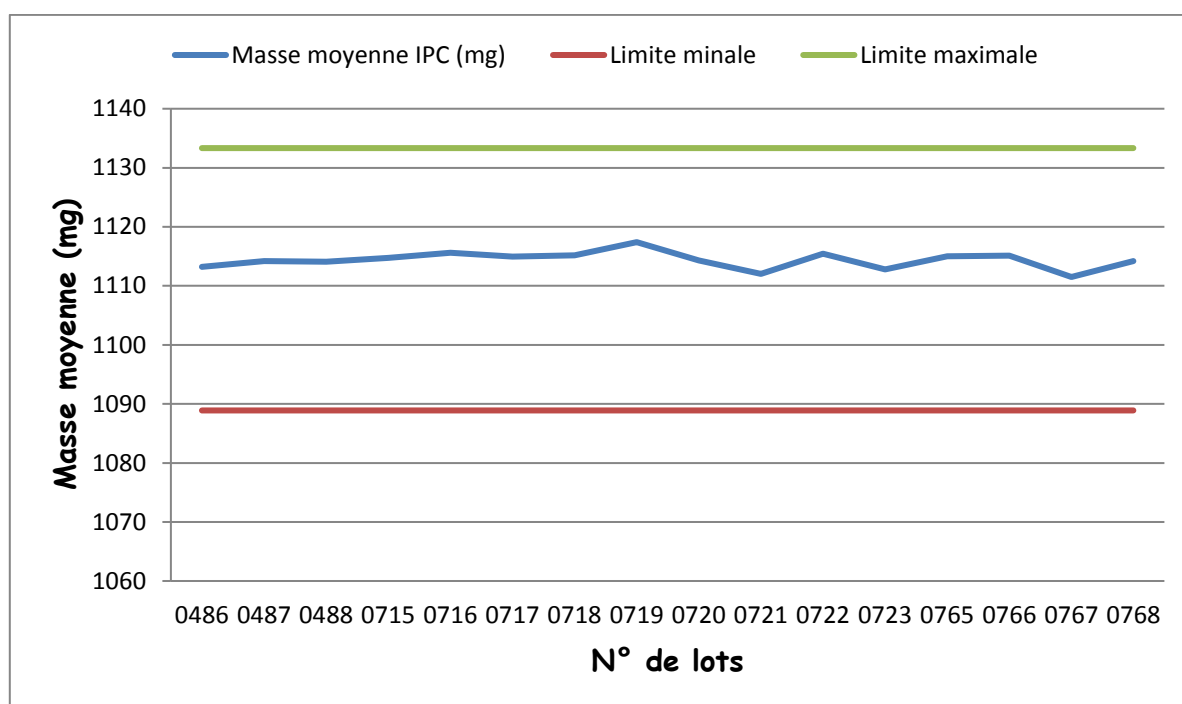


Figure 9 : Tendances de la masse moyenne IPC

Spécifications	1088,89 – 1133,33mg
Maximum	1117,4mg
Minimum	1111,5mg
Moyenne	1114,36mg
Ecart-type	1,45
Cp	5,09
Cpk u	4,35
Cpk l	5,84

La courbe de tendance prouve que tous les lots ont une masse moyenne conforme.

Cpk=4,35 : la capacité du procédé de détermination de la masse moyenne est bonne.

IV.7.2 Temps de désagrégation IPC

Les résultats de mesure du temps de désagrégation des lots de X sont représentés à la figure 10.

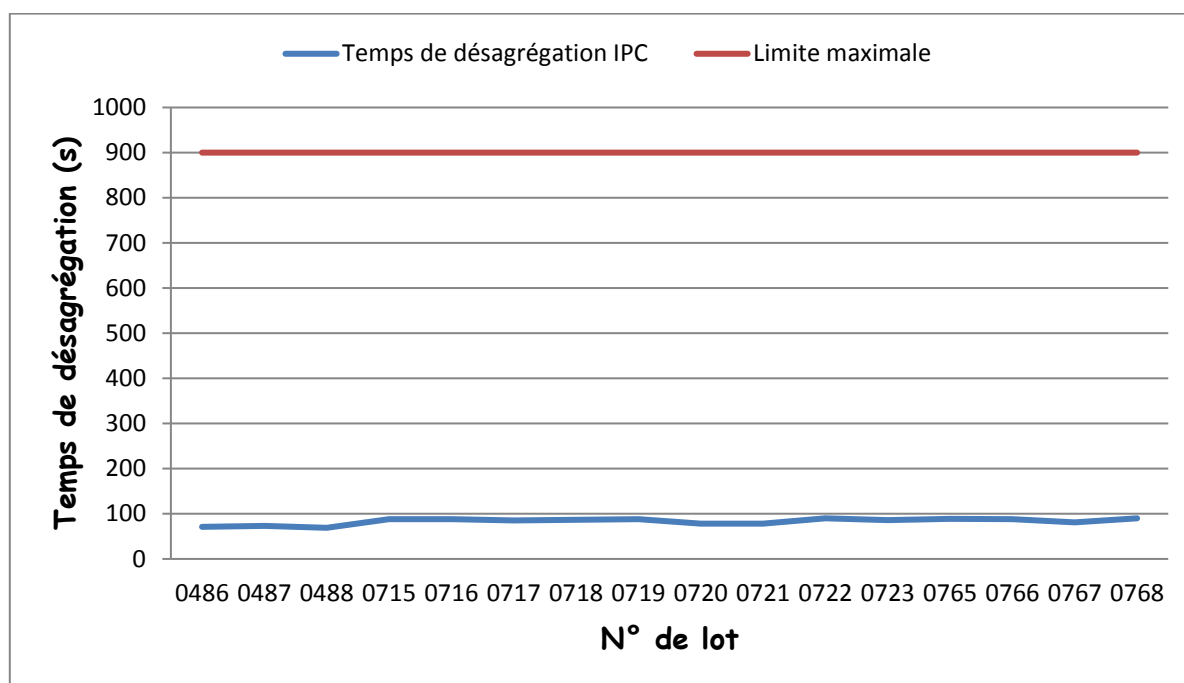


Figure 10 : Tendances du temps de désagrégation IPC

Spécifications	≤ 900 s
Maximum	90s
Minimum	69s
Moyenne	83s
Ecart-type	7,1
Lim OOT	104s

L'analyse de la courbe de tendance montre que tous les lots de X ont un temps de désagrégation conforme.

IV.7.3 Duretés minimale et maximale

Les résultats de contrôle des duretés maximale et minimale sont représentés à la figure 11.

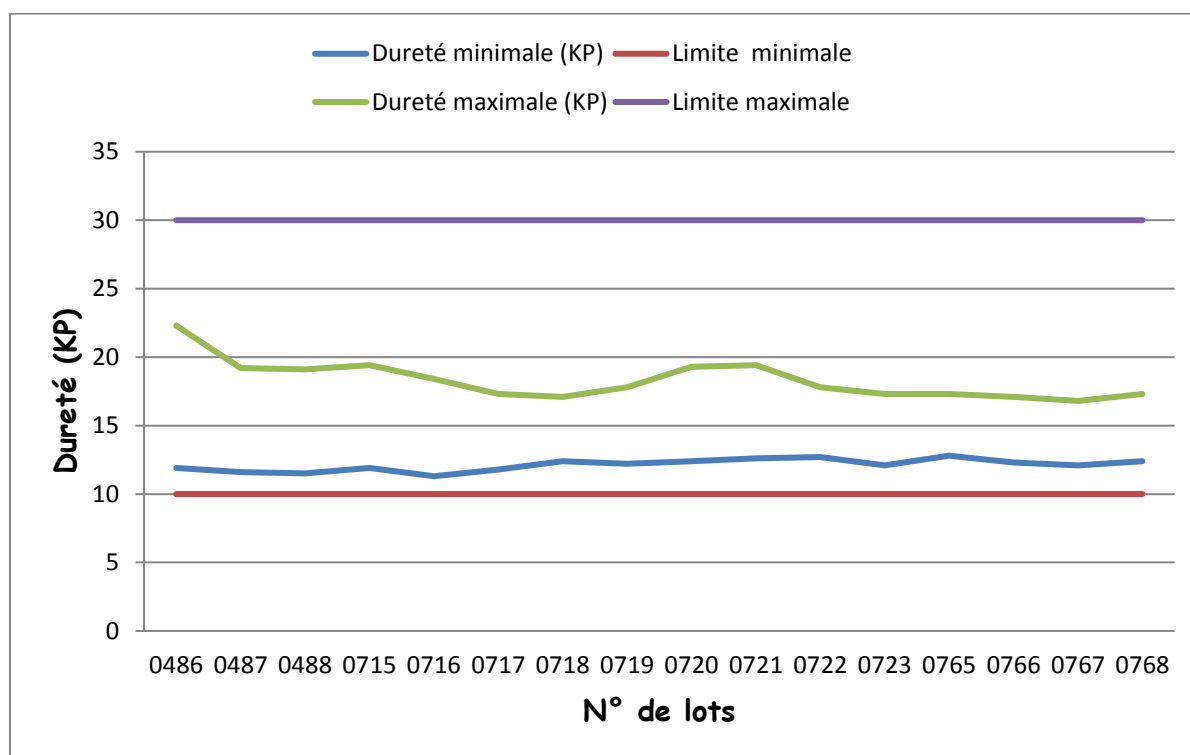


Figure 11 : Tendances de la dureté minimale et maximale

	Dureté minimale	Dureté maximale
Spécifications	$\geq 10\text{kP}$	$\leq 30\text{kP}$
Maximum	12,8kP	22,3kP
Minimum	11,3kP	16,8kP
Moyenne	12,1kP	18,3kP
Ecart-type	0,4	1,4

Les duretés minimale et maximale sont conformes pour tous les lots de X.

IV.7.4 Friabilité des comprimés

Les résultats de mesure de la friabilité des comprimés des lots de X fabriqués durant la période du PQR sont représentés à la figure 12.

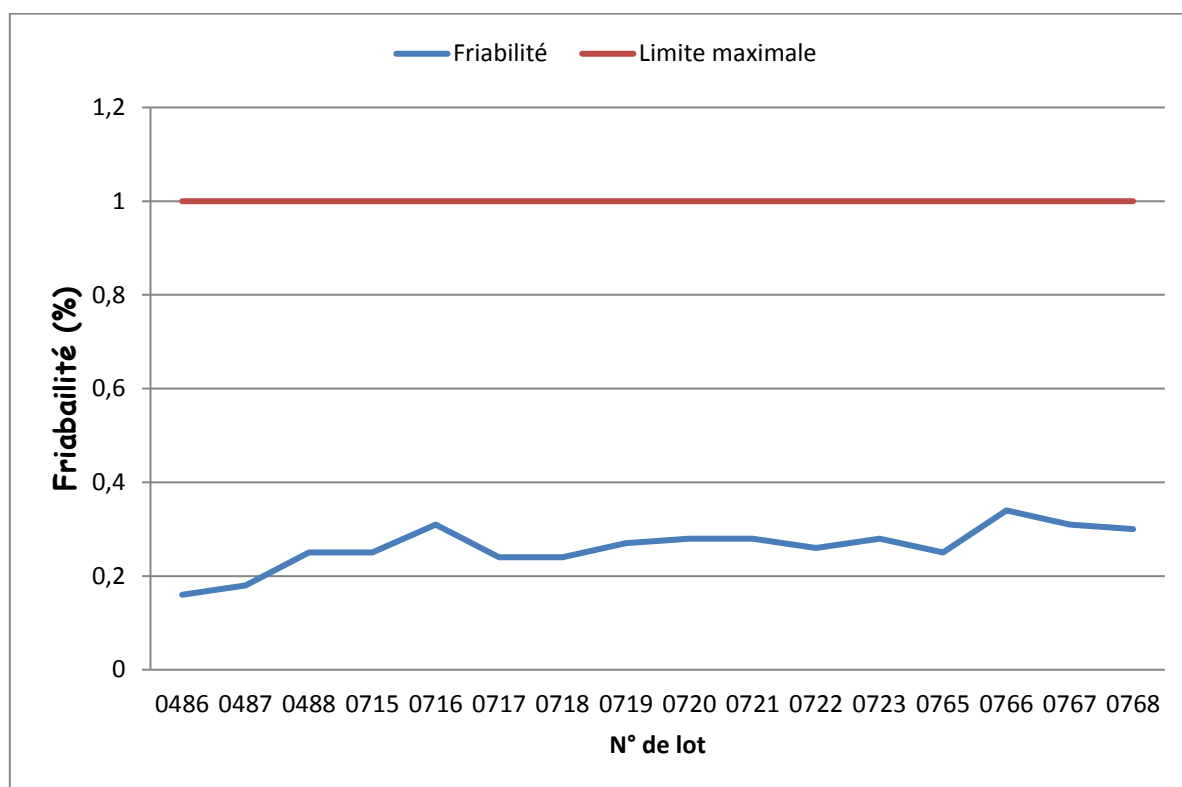


Figure 12 : Tendances de la friabilité des comprimés de X

Spécifications	$\leq 1,00 \%$
Maximum	0,34%
Minimum	0,16%
Moyenne	0,26%
Ecart-type	0,05
Lim OOT	$\leq 0,40\%$

La friabilité est conforme pour tous les lots fabriqués durant la période du PQR.

IV.7.5 Épaisseur des comprimés

Les résultats de mesure de l'épaisseur des comprimés des lots de X sont représentés à la figure 13.

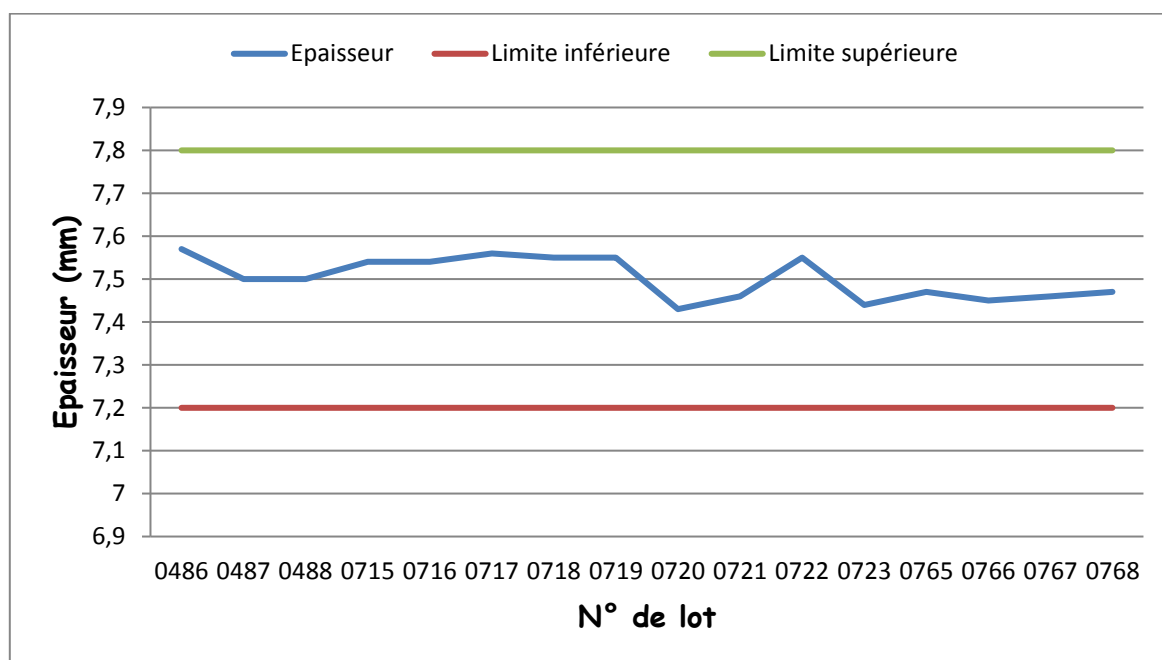


Figure 13 : Tendances de l'épaisseur des comprimés

Spécifications	7,20 – 7,80mm
Maximum	7,57mm
Minimum	7,43mm
Moyenne	7,50mm
Ecart-type	0,05
Cp	2,07
Cpk u	2,05
Cpk l	2,08
Lim sup OOT	7,65mm
Lim inf OOT	7,36mm

La courbe de tendance montre que tous les lots ont une épaisseur conforme.

Cpk=2,05 : la capacité du procédé de détermination de l'épaisseur est bonne.

Limites OOT retenues : 7,36 – 7,65mm

IV.7.6 Taux de rejet des métaux

Le taux de rejet des métaux est le rapport du nombre de comprimés rejetés par le détecteur de métaux sur le nombre total de comprimés produits sur un lot.

Les résultats de contrôle du taux de rejet des métaux sont représentés à la figure 14.

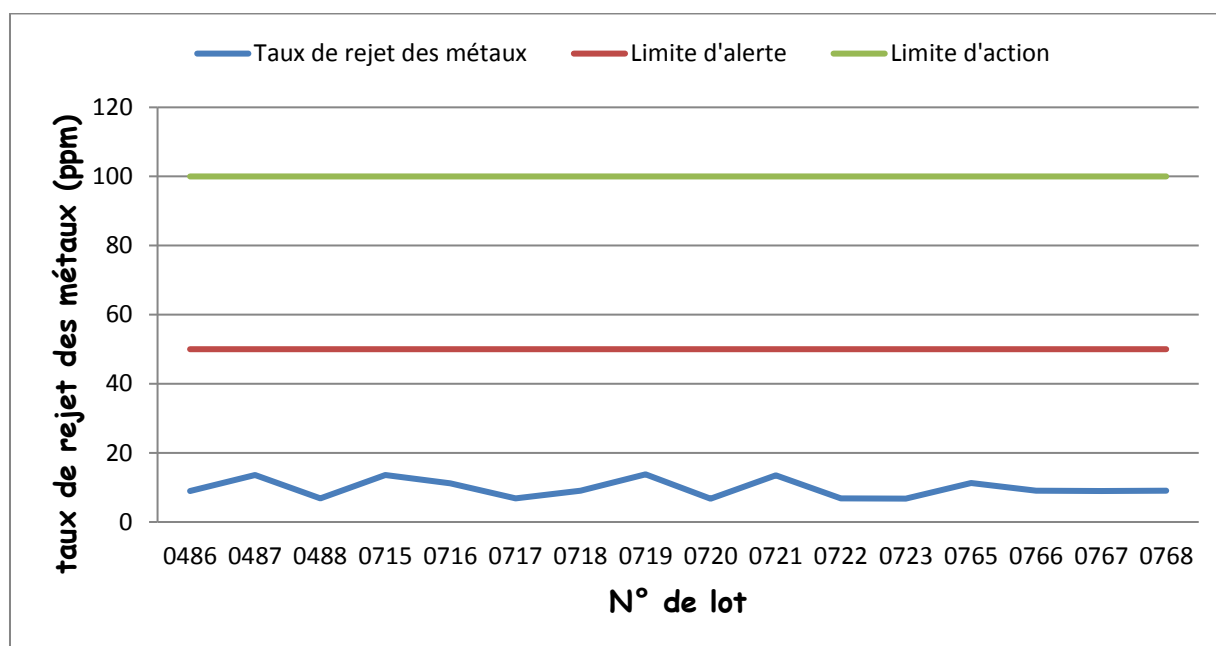


Figure 14 : Tendances du taux de rejet des métaux

Limite acceptable	< 50ppm
Limite d’alerte	50 à 100ppm
Limite d’action	>100ppm
Maximum	13,79ppm
Minimum	6,76ppm
Moyenne	9,75ppm
Ecart-type	2,73

Le taux de rejet des métaux est conforme pour tous les lots de X fabriqués durant la période de la revue.

IV.7.7 Holding time du granulé

Les tendances du Holding time du granulé sont représentées à la figure 15.

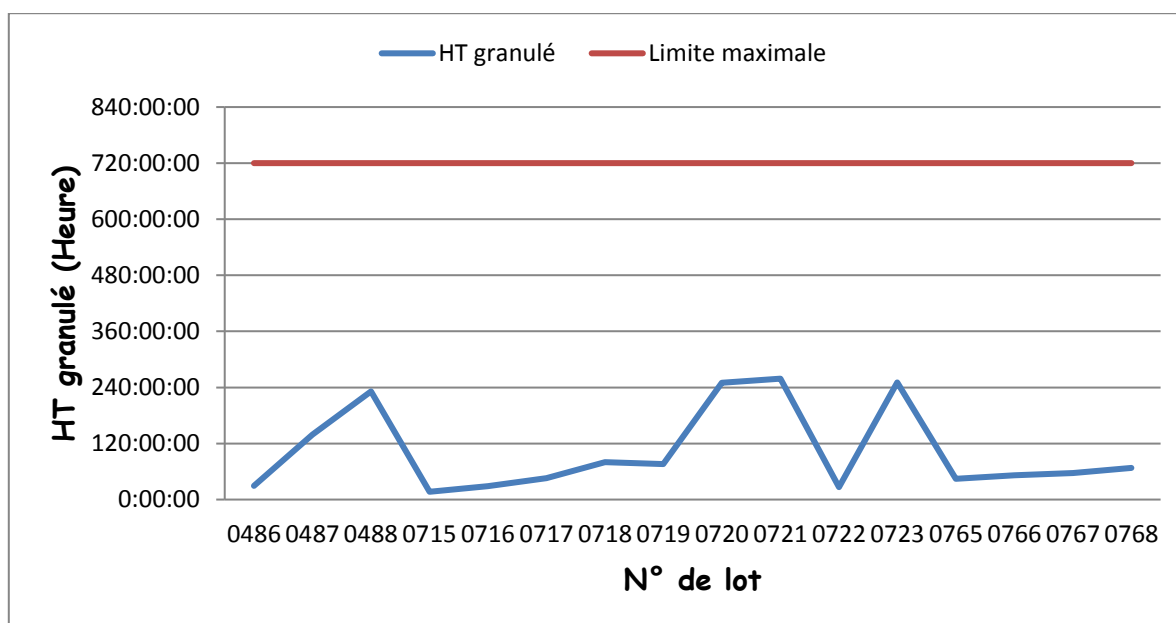


Figure 15 : Tendances du Holding time du granulé

Spécifications 720 :00 :00

Maximum 250 :57 :00

Minimum 16 :40 :00

Moyenne 103 :26 :07

Le holding time du granulé est conforme pour tous les lots de X fabriqués durant la période du PQR.

IV.7.8 Holding time des comprimés nus

Il s'agit du temps écoulé entre le début de la compression et la fin de la blistérisation.

Les résultats de calcul du holding time des comprimés nus sont représentés à la figure 16.

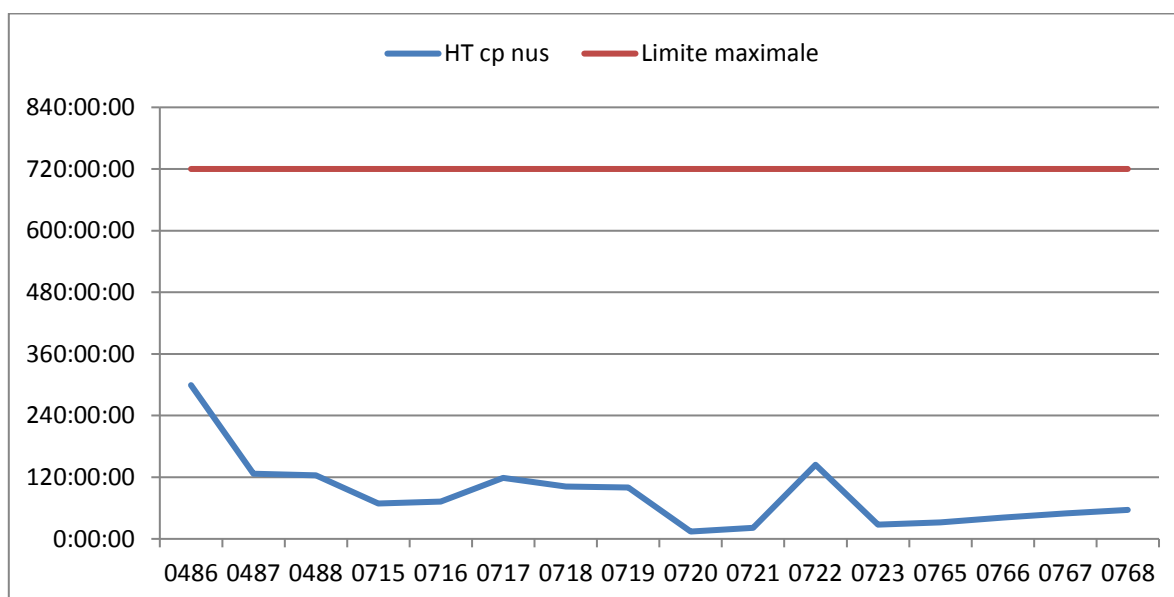


Figure 16 : Tendances du Holding time des comprimés nus

Spécifications 720 :00 :00

Maximum 299 :15 :00

Minimum 14 :15 :00

Moyenne 87 :24 :22

Tous les lots de X fabriqués durant la période du PQR ont un Holding time des comprimés nus conforme aux spécifications établies.

IV.7.9 Rendement de compression

Les résultats de calcul du rendement de compression des lots de X sont représentés à la figure 17.

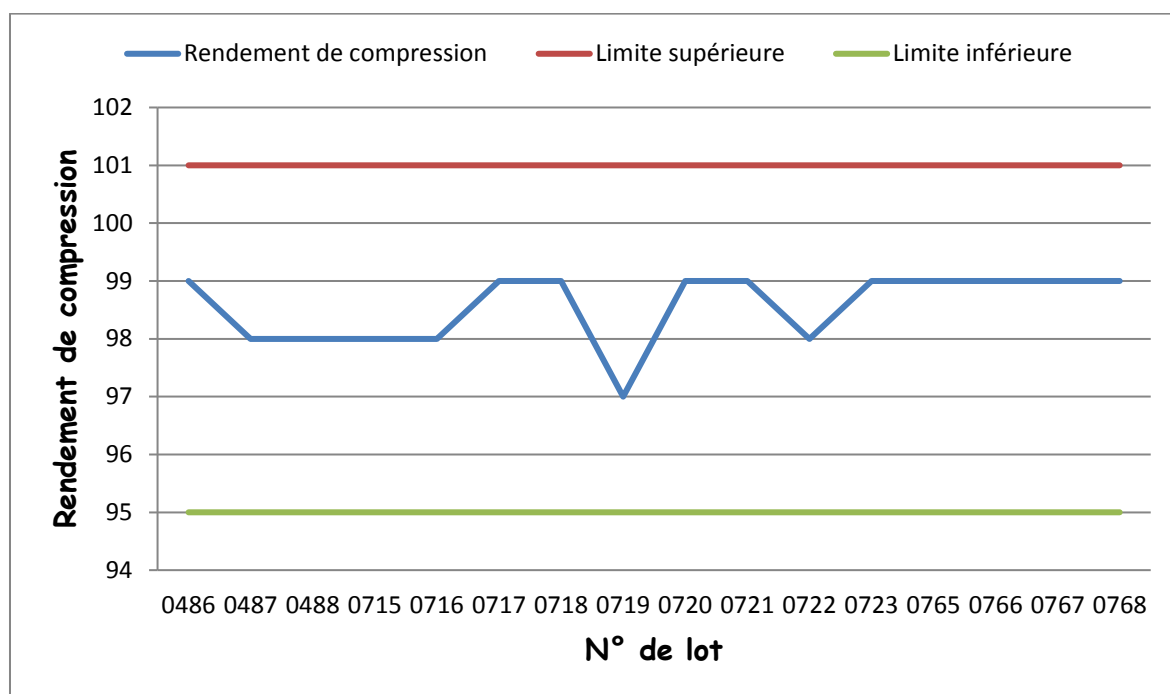


Figure 17 : Rendement de compression X

Spécifications	95 – 101%
Maximum	99%
Minimum	97%
Moyenne	99%
Ecart-type	0,6
Lim sup OOT	100%
Lim inf OOT	97%

Le rendement de compression est conforme pour tous les lots de X. Les limites OOT obtenues ne seront pas considérées vu que la limite inférieure OOT (97%) se situe en dehors des spécifications standards (98 – 100%).

IV.7.10 Rendement de conditionnement

Les résultats obtenus lors du calcul des rendements de conditionnement des lots de X sont représentés à la figure 18.

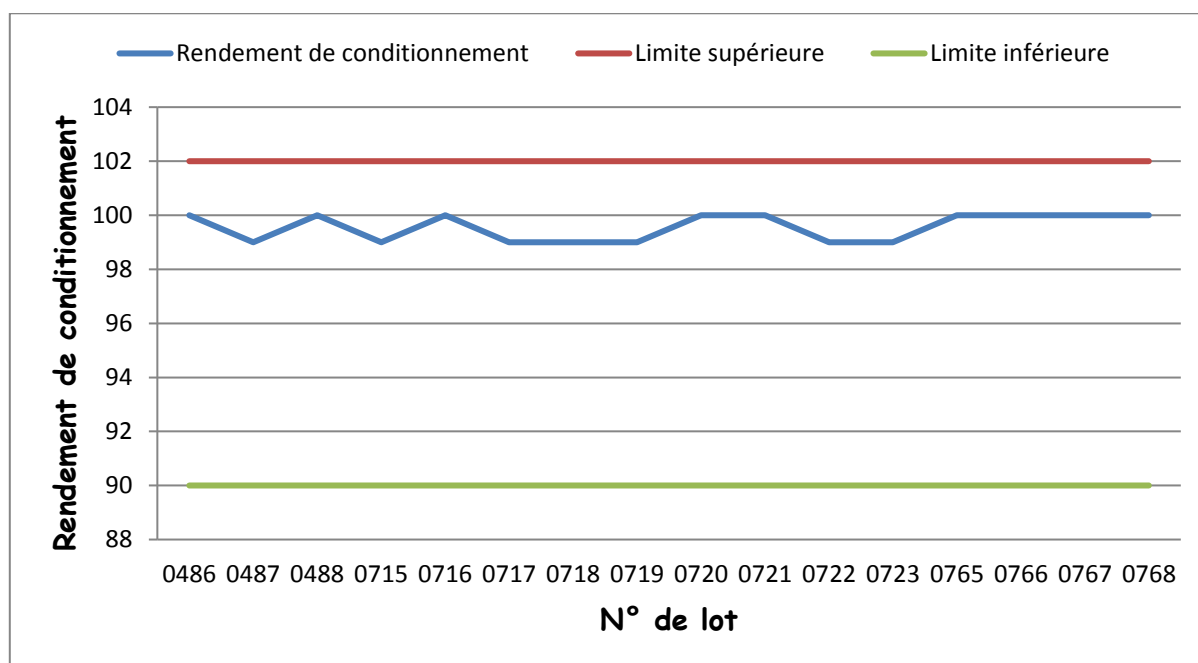


Figure 18 : Tendances du rendement de conditionnement des lots

Spécifications	90 - 102%
Maximum	100%
Minimum	99%
Moyenne	100%
Ecart-type	0,5
Lim sup OOT	101%
Lim inf OOT	98%

Le rendement de conditionnement est conforme pour tous les lots de X fabriqués. Les limites de spécification standards étant de 98 -100% donc les limites OOT obtenues ne seront pas considérées.

IV.7.11 Rendement global

Le rendement global de chaque lot de X est représenté à la figure 19.

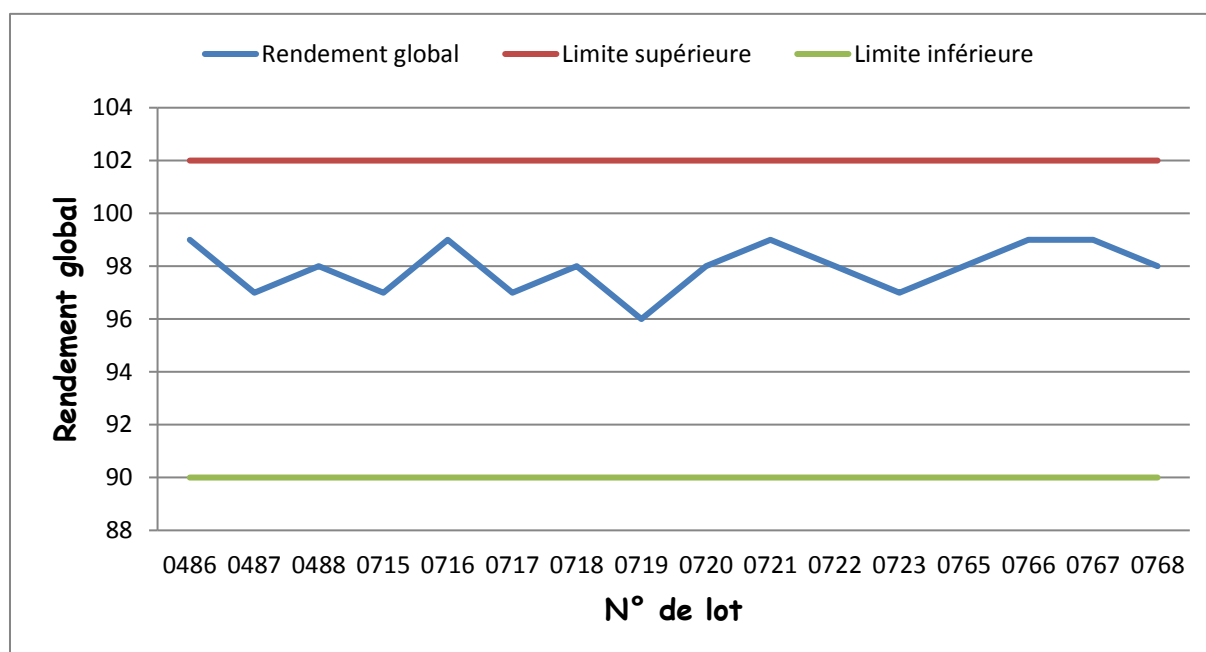


Figure 19 : Tendances du rendement global des lots

Spécifications	90 – 102%
Maximum	99%
Minimum	96%
Moyenne	98%
Ecart-type	0,9%
Lim sup OOT	101%
Lim inf OOT	95 %

Tous les lots fabriqués durant la période du PQR ont un rendement global conforme aux spécifications établies.

Il n'est pas nécessaire de considérer les limites OOT vu que les limites de spécifications standards sont de 98 – 100%.

IV.8 Evaluation des paramètres de libération et de péremption

Tableau IV : Paramètres de libération et de péremption de X

Paramètres	Normes à libération	Normes à péremption
Aspect	Comprimé oblong blanc, gravé « 1000 » sur l'une des faces avec une barrette de cassure sur l'autre face	Comprimé oblong blanc, gravé « 1000 » sur l'une des faces avec une barrette de cassure sur l'autre face
Poids moyen	1055,55 mg - 1166,66 mg (soit 1111,11 +/- 5 %)	1055,55 mg - 1166,66 mg (soit 1111,11 +/- 5 %)
Poids individuels (20cps)	-la masse individuelle de 2 comprimés au plus peut s'écarter de la masse moyenne +/-5% -la masse d'aucun comprimé ne peut s'écarter de +/-10% de la masse moyenne	NA
Temps de désagrégation	≤ 15 mn (900s)	NA
Identification de Y	Spectre de l'échantillon identique à celui du témoin (HPLC)	NA
Dosage de Y	950,0 mg/cp – 1050,0 mg/cp (soit 1000 +/-5%)	950,0 mg/cp – 1050,0 mg/cp (soit 1000 +/-5%)
Dosage de B (produit de dégradation de Y)	NA	≤ 50 ppm
Essai de dissolution	NA	Au moins 75% (Q) de la teneur annoncée doit être dissoute au bout de 30 mn
Contrôles microbiologiques	DGAT : ≤ 10 ³ UFC/ml DMLT : ≤ 10 ² UFC/ml E. Coli : 0 UFC (Absence d'E. Coli)	DGAT : ≤ 10 ³ UFC/ml DMLT : ≤ 10 ² UFC/ml E. Coli : 0 UFC (Absence d'E. Coli)

IV.8.1 Masse moyenne à libération

Les tendances de la masse moyenne à libération sont représentées à la figure 20.

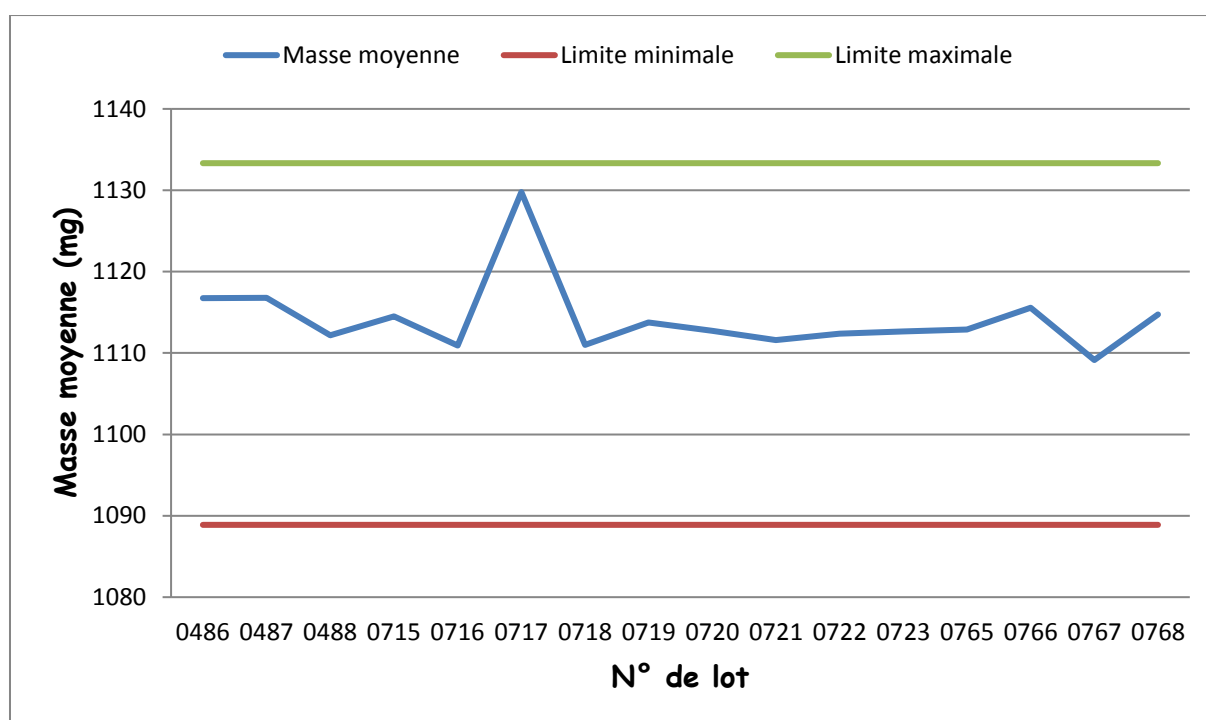


Figure 20 : Tendances de la masse moyenne (à libération)

Spécifications	1088,89 – 1133,33mg
Maximum	1129,78mg
Minimum	1109,14mg
Moyenne	1114,21mg
Ecart-type	4,66
Cp	1,59
Cpk u	1,37
Cpk l	1,81
Lim sup OOT	1128,19mg
Lim inf OOT	1100,24mg

La masse moyenne est conforme pour tous les lots fabriqués durant la période du PQR.

Cpk= 1,37 : La capabilité du procédé de détermination de la masse moyenne est bonne.

Limites OOT retenues : 1100,24 – 1128,19mg

IV.8.2 Temps de désagrégation des comprimés

Les résultats de mesure du temps de désagrégation des lots de comprimés de X sont représentés à la figure 21.

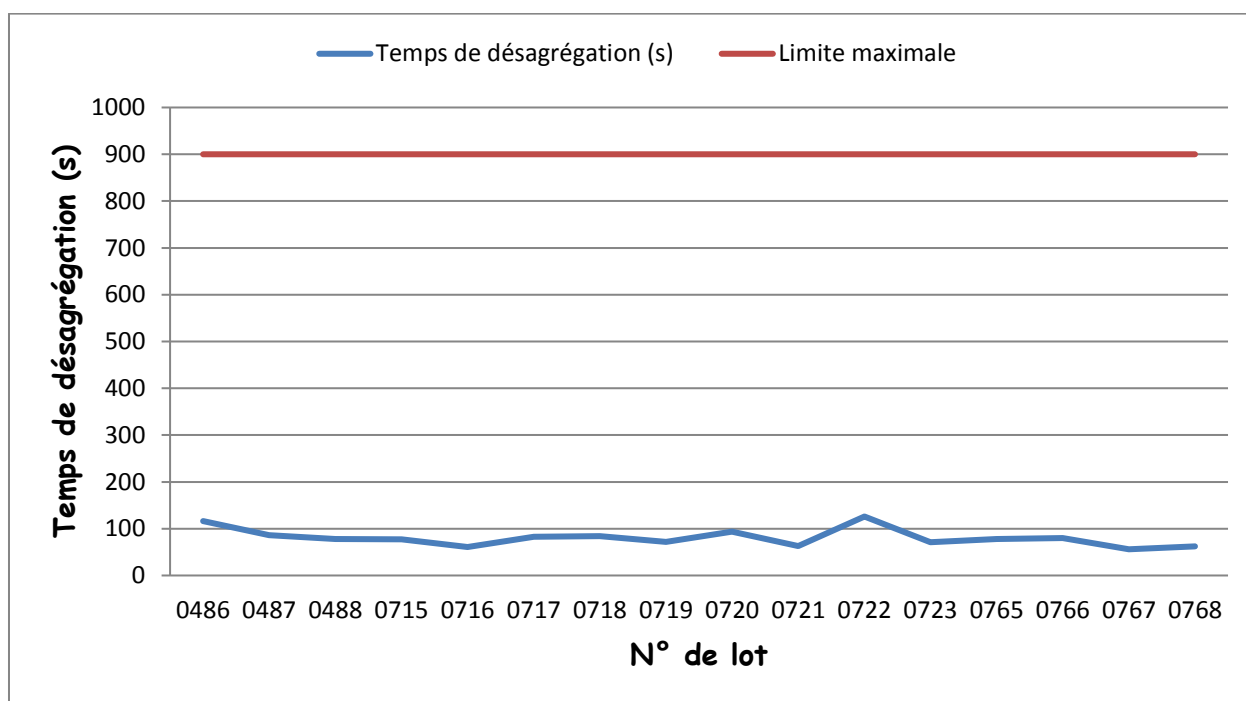


Figure 21 : Tendances du temps de désagrégation des comprimés

Spécifications	≤ 900 s
Maximum	116s
Minimum	61s
Moyenne	80s
Ecart-type	18,9
Lim OOT	≤ 137 s

Le temps de désagrégation des lots de comprimés de X fabriqués durant la période du PQR est conforme.

Limite OOT retenue : ≤ 137 s

IV.8.3 Teneur en Y par comprimé

Les résultats de mesure de la teneur en Y/cp sont représentés à la figure 22.

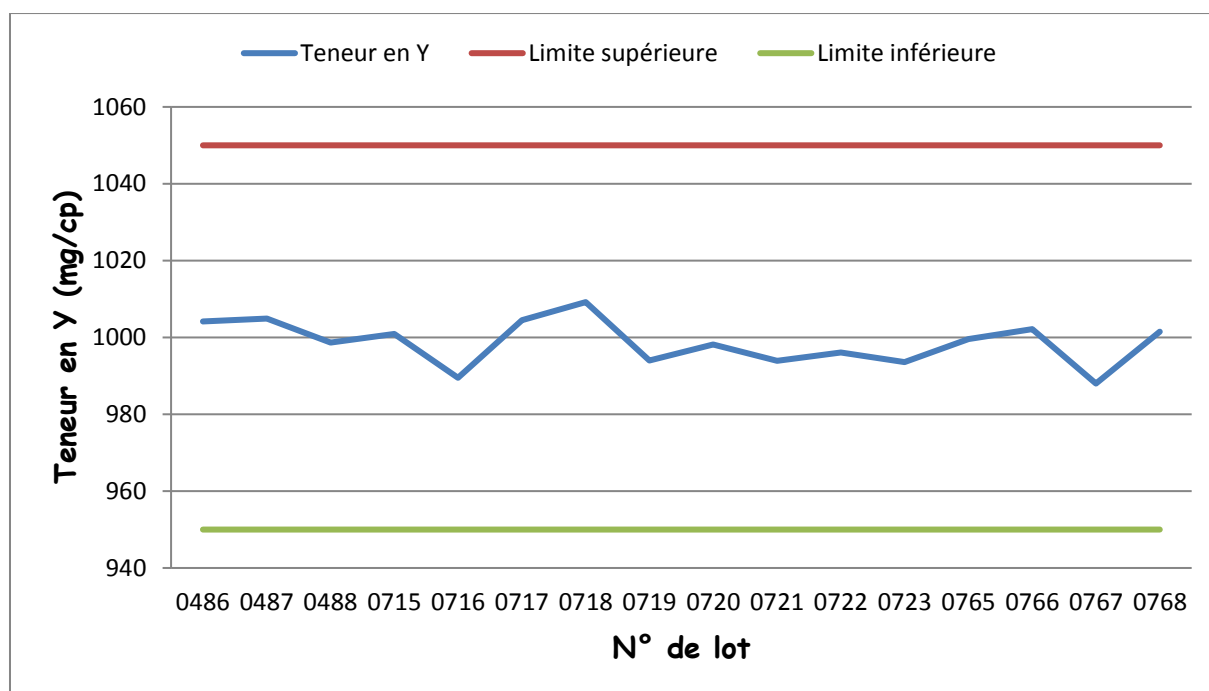


Figure 22 : Tendances de la teneur en principe actif Y/cp

Spécifications	950 – 1050mg/cp
Maximum	1009,2mg/cp
Minimum	988mg/cp
Moyenne	998,7mg/cp
Ecart-type	5,9
Cp	2,84
Cpk u	2,92
Cpk l	2,77
Lim sup OOT	1016,3mg/cp
Lim inf OOT	981,1mg/cp

La teneur en Y par comprimé est conforme pour tous les lots de X fabriqués durant la période du PQR.

Cpk= 2,77 : la capacité du procédé de détermination de la teneur en Y est bonne.

Limites OOT retenues : 981,1 – 1016,3mg/cp

IV.9 Etude comparative des capacités des procédés de détermination des paramètres de libération de X entre 2016 et 2018

Sur la figure 21 est représenté l'histogramme de comparaison des capacités des procédés de détermination des paramètres de libération de X de 2016 à 2018.

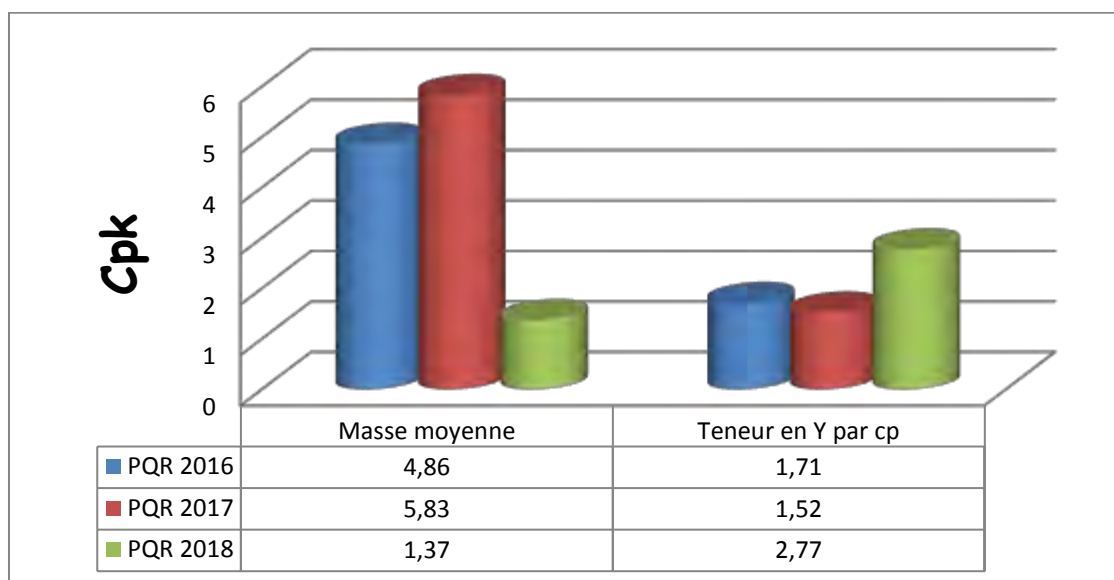


Figure 23 : Evolution du Cpk des paramètres de libération entre 2016 et 2018

La figure 23 montre que les processus de détermination de la masse moyenne et de la teneur en Y sont sous contrôle. Cependant, on note une baisse de la capacité du procédé de détermination de la masse moyenne par rapport aux années précédentes mais elle reste toujours bonne.

IV.10 Qualification et validation

IV.10.1 Statut de qualification des équipements

Les équipements utilisés pour la fabrication des lots du produit X durant la période du PQR ont été qualifiés et sont suivis dans un programme de vérification périodique.

Tableau V : Statut de qualification des équipements

N° d'identification	Désignation	Date qualification	A requalifier avant	Référence rapport
146-S08	Presse KORSCH II	14/05/2019	14/05/2022	QV REQ 090- QV REQ 063
144-S09	Presse KORSCH I	17/05/2019	17/05/2022	QV REQ 089-16 REQ 064
185-S00	Détecteur de métaux LOCK MET 30+	14/05//2019	14/05/2022	QV REQ 084-16 REQ 021
186-S00	Détecteur de métaux LOCK MET 30+	04/03/2019	04/03/2022	QV REQ 084-16 REQ 022
187-S00	Détecteur de métaux safeline	08/11/2016	08/11/2019	QV QAO 063- 17 REQ 109
161-S26	SQC (Contrôle conformité de masse)	02/05/2016	02/05/2019	QV REQ 052-16 REQ 059
150-S17	Blistéreuse ROTOVAC 1	08/08/2016	08/08/2019	QV REQ 045-16 REQ 095
189-S19	Blistéreuse ROTOVAC 2	29/07/2016	29/07/2019	QV REQ 064-16 REQ 093
111-S28	Blistéreuse PHARMAPACK	16/08/2016	16/08/2019	QV REQ 031-16 REQ 094

IV.10.2 Statut de validation des procédés

Les méthodes utilisées dans la fabrication et le contrôle de X ont été validées.

Tableau VI : Processus à valider et leur statut

Procédé à valider	Référence protocole + version	Référence rapport + version	Date d'approbation rapport	Statut
Validation process de compression directe de X	QV VAL 237 version 00	QV RPT 298 version 00	10/06/2016	VALIDE
Validation process de conditionnement COMBIPACK de X	QV VAL 254 version 00	QV RPT 314 version 00	24/03/2017	VALIDE
Validation des temps de stockage du mélange et comprimés nus de X	QV VAL 177 version 01 et addenda QV VAL 220 version 00 et QV VAL 247 version 00	QV RPT 318 version 00	28/07/2017	VALIDE
Essai de compression directe de X lot 9033	PR VAL 122 version 00	PR RPT 089 version 00	22/04/2016	VALIDE
Rapport de validation de la méthode d'analyse microbiologique de X	CQ VAL 014 version 00	CQ RPT 030 version 00	10/06/2013	VALIDE
Validation analytique du dosage par HPLC de Y	QV VAL 074 version 00	QV RPT 073 version 00	13/07/2010	VALIDE

IV.11 Revue des données de stabilité

Les études de stabilité sont menées sur Site conformément à la procédure CQ PRO 013 : *Etude et suivi de stabilité des produits finis*.

- Conditions de Stabilité à long terme :

- 30°C ± 2°C /75% ± 5% HR : 0 - 3 mois - 6 mois – 9 mois - 12 mois – 18 mois -24 mois
- 30°C ± 2°C /65% ± 5% HR : 0 - 3 mois - 6 mois – 9 mois - 12 mois – 18 mois -24 mois

- **Condition de Stabilité accélérée : $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\%$ HR : 0 - 3 mois**
– 6 mois

IV.11.1 Lots du PQR en cours d'étude de stabilité

Parmi les lots fabriqués durant la période du PQR, un seul lot a été mis en stabilité.

Tableau VII : Lots du PQR en cours d'étude de stabilité

Conditions d'étude	N° lot	Date fabrication	Raison d'étude	Résultats
30°C/65%HR	0765	21/07/2018	Post-marketing	Conforme jusqu'à 09 mois

IV.11.2 Revue de données de stabilité disponibles sur X

IV.11.2.1 Liste des lots de X en cours d'étude de stabilité

Quatre lots de X étaient en cours d'étude de stabilité au moment de la rédaction de cette revue.

Tableau VIII : Liste des lots de X en cours d'étude de stabilité

Conditions d'étude	N° lot	Date de fabrication	Raison d'étude	Résultats
	0765	21/07/2018	Post-marketing	Conforme jusqu'à 09 mois
	9968	09/08/2017	Post-marketing	Conforme jusqu'à 18 mois
	9793	18/05/2017	Post-marketing	Conforme jusqu'à 18 mois
	0025	17/11/2017	cf.D-18-0009	Conforme jusqu'à 09 mois

IV.11.2.2 Evaluation de la masse moyenne des lots en cours d'étude de stabilité

Les tendances de la masse moyenne des lots en cours d'étude de stabilité sont représentées à la figure 24.

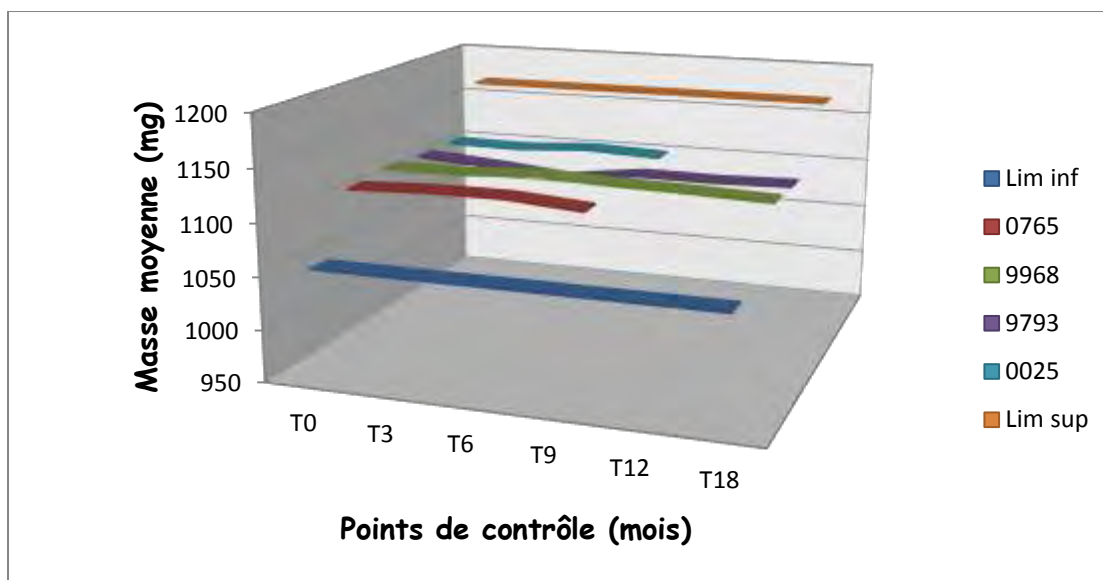


Figure 24 : Tendances de la masse moyenne des lots en cours d'étude de stabilité (30°C/65%HR)

La masse moyenne est conforme pour tous les lots de X en cours d'étude de stabilité à **30°C/65%HR**.

IV.11.2.3 Evaluation de la teneur en Y des lots en cours d'étude de stabilité

Les résultats de contrôle de la teneur en Y des lots X en cours d'étude de stabilité sont représentés à la figure 25.

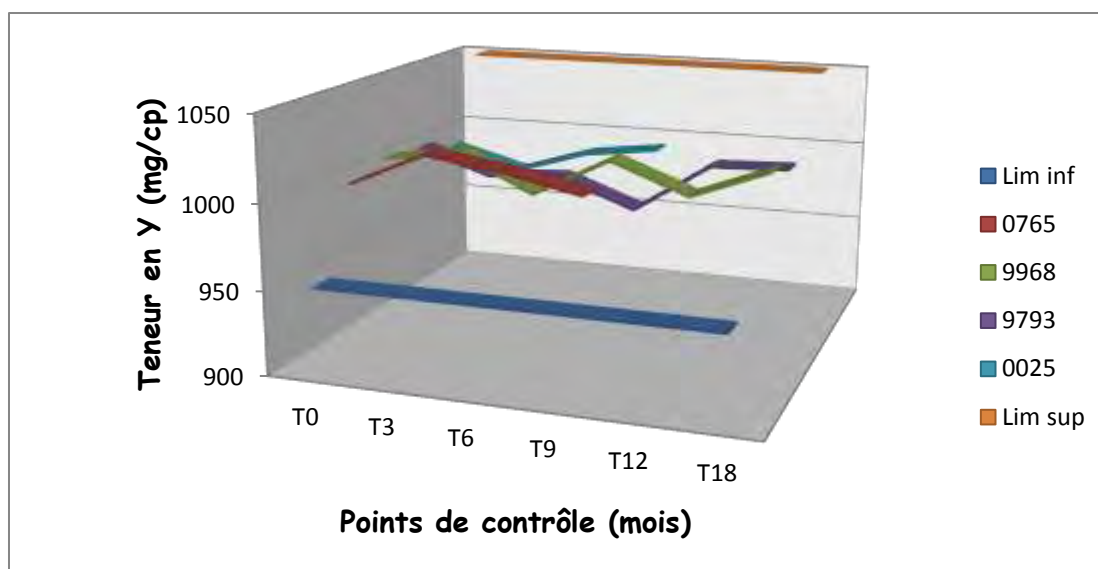


Figure 25 : Tendances de la teneur en Y des lots en cours d'étude de stabilité (30°C/65%HR)

La teneur en Y est conforme pour tous les lots de X en cours d'étude de stabilité.

IV.11.2.4 Evaluation du Pourcentage de dissolution de Y des lots en cours d'étude de stabilité.

Le pourcentage de dissolution des lots de X en cours d'étude de stabilité est représenté à la figure 26.

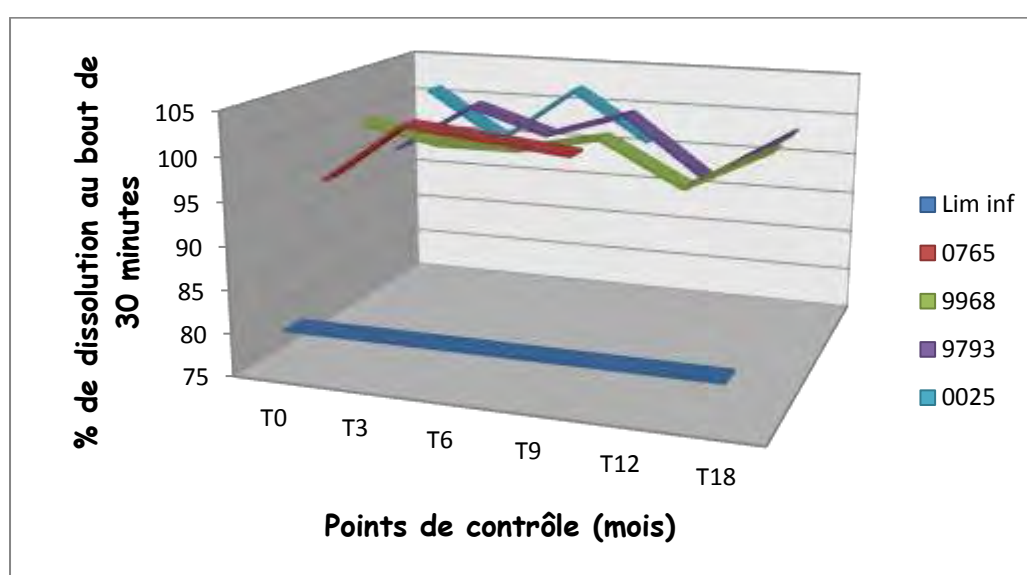


Figure 26 : Tendances du pourcentage de dissolution de Y des lots en cours d'étude de stabilité (30°C/65%HR)

Tous les lots de X en cours d'étude de stabilité ont un pourcentage de dissolution conforme aux spécifications établies.

IV.12 Résultats d'inspection de l'échantillothèque

Le nombre d'échantillons à inspecter est déterminé en appliquant la formule $\sqrt{n} + 1$ avec **n** représentant le nombre d'échantillons du produit présents dans l'échantillothèque.

Nombre de lots de X présents dans l'échantillothèque : n= 145

Nombre de lots à inspecter : $\sqrt{n} + 1 = 13$

Tableau IX : Résultats d'inspection de l'échantillothèque

N° de lot	Observations
0248	Conforme
0720	Conforme
0365	Conforme
0768	Conforme
0027	Conforme
0020	Conforme
9022	Conforme
9971	Conforme
9775	Conforme
9221	Conforme
9527	Conforme
9644	Conforme
9700	Conforme

IV.13 Change control

Les Change Control sont gérées conformément à la procédure interne AQ PRO 008 : *Contrôle des Changements*.

Deux demandes de change control concernant le produit X ont été introduites :

Tableau X : Liste des changes control

N° Change Control	Description	N° Etape /Statut
19-CC-004	Validation de la spécialité A avec la formule de X	02- Evaluation par les experts
19-CC-008	Changement de nom fournisseur de M (Novacyl devient SEQENS)	02 - Evaluation par les experts

IV.14 Revue des données réglementaires

Tableau XI : Données réglementaires enregistrées durant la période du PQR

N° AMM	Ecart s majeurs réglementaires	Dossiers réglementaires et de variation soumis	Recommandations émanant de l'autorité compétente
Confidentiel	Pas d'écarts majeurs enregistrés	Variation Labelling	NA

IV.15 Revue des matières premières et articles de conditionnement

IV.15.1 Matière première

La fabrication de X implique l'utilisation de M constitué de 90% de Y et de 10% de différents excipients (amidon pré-gélatinisé, croscarmellose sodique, povidone et acide stéarique).

Le fournisseur du mélange de Y (NOVACYL) est approuvé.

Le contrôle de M se fait selon l'instruction interne CQ INS 163 version 02.

Tableau XII : Résultats de contrôle des lots de M

Paramètres	Spécifications	208806	208807	208808	208809	208810	208811
Caractère	Granulé blanc	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identification de Y/HPLC	Les temps de rétention des pics de Y des solutions essai et témoins doivent être similaires	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Teneur en eau /Karl Fisher	$\leq 2,2 \%$	1,8	1,2	1,8	1,8	1,9	1,9
Teneur en B /colorimétrie	La coloration de la solution essai n'est pas plus intense que celle de la solution témoin (≤ 45 ppm ou 0,1%)	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Dosage (HPLC)	88,0 – 92,0%	90,2	90,6	89,7	89,5	89,1	90,5
Péremption		30/11/20	30/11/20	30/11/20	30/11/20	30/11/20	30/11/20

Les lots de M utilisés durant la période du PQR sont conformes.

IV.15.2 Articles de conditionnement

Le conditionnement de X implique l'utilisation d'articles de conditionnement primaires et secondaires.

Tous les fournisseurs des AC primaires et secondaires ont été approuvés.

Tableau XIII : Liste des articles de conditionnement

		Fournisseurs	Statut
Articles de conditionnement primaire	Laize Alu	CONSTANTIA	Approuvé
	Laize PVC	MISR PACK	Approuvé
Articles de conditionnement secondaire	Etuis	LA ROCHETTE MEDPACK IMPRIMEPEL	Approuvés
	Notices	ROCHETTE IMPRIMEPEL	Approuvés
	Caisses américaines	LA ROCHETTE	Approuvé

IV.15.2.1 Laize alu

Les résultats de contrôle des lots de laize Alu utilisés durant la période du PQR sont listés dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Résultats de contrôle des lots de Laize Alu

N° de lot	Largeur moyenne		diamètre moyen du mandrin		Epaisseur moyenne		grammage	
	Résultats (mm)	Spécification	Résultats (mm)	Spécification	Résultats (µm)	Spécification	Résultats (g/m²)	Spécification
208524	194	193,5 à 194,5mm	77	75 à 77mm	28,23	24,84 à 29,70 µm	66,8	54,9 à 67,1g/m²
208939	194		76		28,95		65,7	

Les lots de laize Alu utilisés dans le conditionnement primaire du produit X sont conformes.

IV.15.2.2 Laize PVC

Sur le tableau XV sont listés les résultats de contrôle des lots de laize PVC utilisés dans le conditionnement des lots de X.

Tableau XV : Résultats de contrôle des lots de laize PVC

N° de lot	Largeur		diamètre mandrin		épaisseur		grammage	
	Résultats (mm)	Spécification	Résultats (mm)	Spécification	Résultats (μm)	Spécification	Résultats (g/m²)	Spécification
208617	195,9	195,5 à 196,5mm	76	75 à 77mm	250,7	237,5 à 262,5μm	346,0	310,5 à 379,5g/m²
208754	195,6		77		248,0		345,0	

Les lots de laize PVC utilisés dans le conditionnement des lots de la revue sont conformes aux spécifications établies.

IV.15.2.3 Étuis

Les résultats de contrôle des étuis sont listés sur le tableau XVI.

Tableau XVI : Résultats de contrôle des lots d'étuis

N° de lot	longueur moyenne		largeur moyen		hauteur moyenne	
	Résultat (mm)	Spécification	Résultat (mm)	Spécification	Résultat (mm)	Spécification
208705	198	196 à 200mm	145	143 à 147mm	82	80 à 84mm
208818	198		145		82	

Les résultats de contrôle des lots d'étuis utilisés dans le conditionnement de X sont conformes.

IV.15.2.4 Notices

Les résultats de contrôle des dimensions des lots de notice de X sont listés sur le tableau XVII.

Tableau XVII : Résultats de contrôle des lots de notices

N° de lot	Longueur		Largeur	
	Résultat (mm)	Spécifications	Résultat (mm)	Spécifications
208618	220	218 à 222mm	160	158 à 162mm
208234	220		160	

Les lots de notice utilisés dans le conditionnement des lots de X fabriqués durant la période de la revue sont conformes.

V Commentaires

La finalité de la revue annuelle qualité produit est de corriger les problèmes de qualité des produits en identifiant les dérives dans la maîtrise des procédés.

Ainsi, cette revue annuelle qualité produit nous permet d'affirmer que le produit X détient les qualités attribuées car :

- Seize (16) lots de X ont été fabriqués entre Avril 2018 et Mars 2019. Tous les lots fabriqués ont été libérés ;
- Aucune déviation, ni fiche OOT n'a été enregistrée sur ce produit durant la période considérée;
- Aucune action corrective ou préventive n'a été définie ;
- Le calcul des Cpk a montré que la capacité du procédé est bonne pour la détermination de la masse moyenne (Cpk= 1,37), de la teneur en Y (Cpk= 2,77) et de l'épaisseur des comprimés (Cpk= 2,05);
- L'analyse des tendances montre une conformité de tous les paramètres IPC (masse moyenne IPC, temps de désagréation, duretés minimale et maximale, friabilité, épaisseur, taux de rejet des métaux, holding time du granulé et des comprimés nus) ; des rendements de compression, de conditionnement et du rendement global ainsi que des paramètres de libération (Masse moyenne, teneur en Y/cp et du temps de désagréation).
- Les données de stabilité disponibles montrent une stabilité du produit sur toute sa durée de vie (24 mois) à 30°C/65%HR;
- Aucun retour, ni rappel n'a été enregistré sur les lots de X fabriqués durant la période du PQR ;
- Aucune réclamation n'a été enregistrée sur ce produit durant la période du PQR ;
- Aucun écart majeur réglementaire n'a été identifié sur le produit X ;

- Le procédé de fabrication et les méthodes de contrôle sont validés ;
- Les équipements utilisés pour la fabrication des lots de X sont qualifiés ;
- Deux demandes de change control ont été introduites et suivies sur le produit ;
- Tous les fournisseurs des matières premières et des articles de conditionnement sont approuvés ;
- Les tests effectués sur les lots de M utilisés dans la fabrication de X sont conformes ;
- Les articles de conditionnement utilisés dans le conditionnement de X (laize Alu, laize PVC, notice et étuis) sont conformes aux spécifications définies.

Conclusion

La revue annuelle qualité produit est actuellement un des éléments centraux de l'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique. Elle donne une vision globale de tous les événements impactant un produit au cours d'une année.

La revue annuelle qualité produit est bien plus qu'une simple réponse aux exigences réglementaires mais un processus majeur dans l'amélioration de la qualité du produit. Il s'agit d'un outil de suivi de la qualité des produits au cours des années. Elle permet d'assurer la maîtrise du processus de fabrication en suivant les tendances, en anticipant les dérives, en évaluant les spécifications, la méthode de fabrication et de contrôle du produit.

Elle se déroule selon un planning annuel défini. C'est une démarche qui s'inscrit directement dans une volonté d'optimisation et d'amélioration de la qualité du produit.

L'objectif de ce mémoire était de contribuer au suivi qualité d'un médicament X fabriqué par Médis Pharma Sénégal. Pour se faire, la revue annuelle qualité de X a été réalisée au mois d'Avril 2019 au service Assurance Qualité de Médis Pharma.

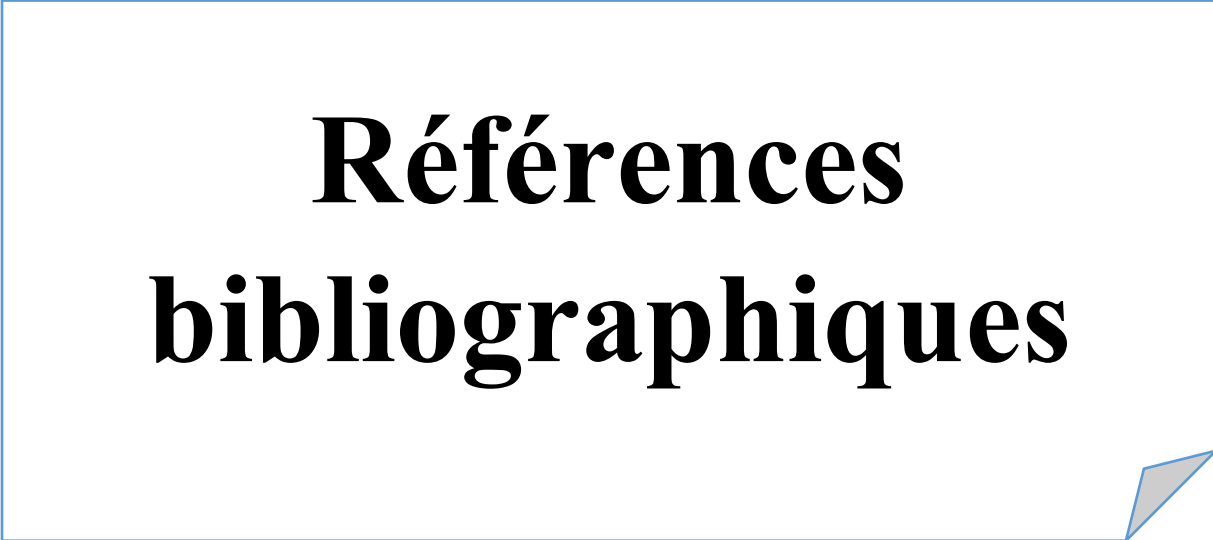
Cette revue a été effectuée en suivant la procédure interne de réalisation de la revue qualité des produits fabriqués par Médis Pharma (AQ PRO 024) et les résultats de l'ensemble des paramètres étudiés sont conformes et montrent que le médicament X détient les qualités qui lui sont attribuées.

Mais dans un souci d'amélioration continue de la qualité du produit, les recommandations suivantes ont été émises :

- Mise en place des limites OOT sur les paramètres de libération de X:
 - Masse moyenne : 1100,24mg – 1128,19mg
 - Temps désagréation : $\leq 137s$
 - Teneur en Y : 981,1mg/cp – 1016,3mg/cp

- Mise en place de limites OOT sur les paramètres IPC de X:
- Friabilité : $\leq 0,40\%$
 - Epaisseur : 7,36mm – 7,65mm

Références bibliographiques



1. **Buisine L.** La qualité et son management en industrie pharmaceutique: s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons? Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Lorraine, 2016. 88p.
2. **Sebastiani J.** La revue annuelle qualité produit : un outil de gestion et d'amélioration de la qualité. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Marseille, 2018. 85p.
3. **Houard B.** Amélioration continue de la Revue Annuelle Qualité Produit: vers une revue en temps réel. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Rouen, 2012. 112p.
4. Certifications qualité, ISO 9001, EN 9100. Consulté le 10 février 2021, à l'adresse <https://www.ofcertification.fr/qualit%C3%A9>
5. ISO/FDIS 9001:2015(F). Systèmes de management de la qualité — Exigences. AFNOR, 2015
6. qualité, qualité interne, qualité externe, définition qualité, qualité iso. Consulté le 13 juin 2020, à l'adresse <http://www.axess-qualite.fr/qualite.html>
7. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : Grands Principes. WHO Technical Report Series 986, 2014.
8. **Soumah Y.** Revue annuelle qualité produit : Gardénal 50 mg (Winthrop Pharma Sénégal/groupe Sanofi-Aventis). Mémoire de master en Développement industriel du médicament. Université Cheikh Anta Diop, 2014. 109p.

9. **Alioua L.** La revue annuelle qualité du produit [Une démarche managériale vers une extension normative ISO 9001]. Thèse de Doctorat en Pharmacie., Université Mouhamed V, 2012. 218p.
10. **Michel D.** Analyse et gestion des déviations qualité sur un site de production d'un laboratoire pharmaceutique de façonnage. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Lille, 2019. 90p.
11. **Abruzzese E.** Maîtrise du processus de Revue Qualité Produit. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Marseille, 2019. 63p.
12. 7 principes de management de la qualité ISO 9001 v2015. Certification QSE. 2017. Consulté le 21 mars 2021, à l'adresse <https://www.certification-qse.com/iso-9001-v2015-7-principes-de-management-de-qualite/>
13. Cycle PDCA / La roue de Deming. Certification QSE. 2016. Consulté le 21 mars 2021, à l'adresse <https://www.certification-qse.com/cycle-pdca-roue-de-deming/>
14. **Scheffknecht M.** La qualité : levier du management - Mémoire Online. Consulté le 22 mars 2021, à l'adresse https://www.memoireonline.com/08/12/6083/m_La-qualite--levier-du-management5.html
15. Fiche-outil : les 5S. Infoqualité. Consulté le 24 mars 2021, à l'adresse <https://www.infoqualite.fr/fiche-outil-les-5s/>

16. Les outils qualité : amdec, 5S, Pareto, 5M, brainstorming, 8D, résolution de problème... Consulté le 18 février 2021 à l'adresse

<http://www.axess-qualite.fr/outils-qualite.html>

17. **Paquet J.** La méthode 5S. My Agile Partner Scrum. 2020 Consulté le 15 juin 2021, à l'adresse

<https://blog.myagilepartner.fr/index.php/2020/06/02/methode-5s/>

18. **Remi L.** Développement de l'assurance qualité officinale en haute Normandie en 2015. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Rouen, 2016. 167p.

19. Qualite D. Six M - Six M (6M). Consulté le 15 juin 2021, à l'adresse

<http://www.definition-qualite.com/six-m.htm>

20. **Sarah B., Sarra M.** Place de la Revue Qualité Produit dans le système Assurance Qualité. Mémoire de Master en Pharmacie industrielle. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen. 2014, 94p.

21. QQQQCP: MindManager mind map template. Biggerplate.com. Consulté le 18 février 2021, à l'adresse

<https://www.biggerplate.com/mindmaps/iOHrnaJp/qqoqcp>

22. Qu'est-ce que le brainstorming et comment fonctionne-t-il ?. IONOS Startupguide. Consulté le 22 février 2021, à l'adresse

<https://www.ionos.fr/startupguide/productivite/brainstorming/>

23. Les cartes de contrôles. Consulté le 11 mars 2021, à l'adresse <http://www.qualiteonline.com/dossier-38-les-cartes-de-contrôles.html>

24. ISO 7870-1:2014(fr), Cartes de contrôle — Partie 1: Lignes directrices générales. Consulté le 11 mars 2021, à l'adresse <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:7870:-1:ed-2:v1:fr>

25. **Dérobot N.** MSP/SPC - Carte de contrôle aux mesures. commentprogresser.com. Consulté le 11 mars 2021, à l'adresse <https://commentprogresser.com/qualite-assurance-msp-carte-de-contrôle-mesure.html>

26. Procédure interne de Revue Annuelle Qualité des Produits de Médis Pharma- version 08.

27. **Pillet M. Micheaux D.** Aptitude, capabilité, quel indice utiliser ? 2004:81-5.

28. **Palm R.** Indices d'aptitude des procédés de production. Consulté le 16 mars 2021 à l'adresse <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/112613/1/Indices.pdf>