

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

SANOFI PASTEUR MARCY L'ETOILE (69)

ANNEE 2011

THESE N°

INSPECTIONS, AUTO-INSPECTION ET INSPECTION READINESS
DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.
ILLUSTRATION PAR UN APPRENTISSAGE A SANOFI PASTEUR (69).
AFSSAPS : BILAN ET PERSPECTIVES

THÈSE D'EXERCICE EN PHARMACIE

- FILIERE INDUSTRIE-

présentée et soutenue publiquement

le 14 décembre 2011

par

Edmond-Noël MOUCHATY

Né le 07 septembre 1985 à Lyon

Examineurs de la thèse

M. le Professeur Philippe CARDOT..... (Université de Limoges)	Président
Mme Marylène VIANA (Université de Limoges)	Maître de conférences, juge
Mme Florence PEYRANNES..... (Docteur en pharmacie)	Directrice de thèse, juge
M. David LEGER..... (Université de Limoges)	Maître de conférences, membre invité

« Ils ne savaient pas que c'était impossible, alors ils l'ont fait »

Samuel Langhorne CLEMENS
« Mark TWAIN »
1835-1910

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES :**

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel ANGLAIS

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

REMERCIEMENTS

A monsieur Philippe CARDOT, professeur à l'Université de Limoges, qui m'a fait l'honneur de présider ma thèse.

Je suis très honoré de présenter ce travail sous votre haute autorité scientifique.

A madame Marylène VIANA, maître de conférences à l'Université de Limoges,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

A madame Florence PEYRANNES, pharmacienne d'officine,

Je vous remercie d'avoir accepté la direction de ma thèse. Merci pour votre professionnalisme, pour votre humanisme et pour votre sens naturel à la protection de la santé des patients. Et à Catherine et Patrick. Merci

A monsieur Jean-luc DUROUX, actuel doyen de la faculté de pharmacie de Limoges, et au précédent doyen monsieur Francis COMBY,

Je suis honoré de présenter ma thèse d'exercice au sein de votre faculté.

A monsieur le professeur François BONNEAUD, ancien chef de service des pathologies respiratoires à l'hôpital du Cluzeau à Limoges,

Je vous remercie pour votre confiance.

A monsieur Patrice SEBERT, directeur de l'IPIL et du Master 2 pro DPP,

Vous m'avez accepté dans votre filière et m'avez permis de bénéficier de tout le savoir de l'IPIL.

A monsieur Patrick POUCHERET, pharmacologue à la faculté de pharmacie de Montpellier, merci pour vos conseils dans les moments difficiles.

A madame Valérie VOIRON, responsable UE communication/management, IPIL,
Je vous remercie de vos enseignements qui m'ont permis d'évoluer dans un milieu riche et complexe à la fois.

A Cécilia SUCH, responsable inspections, Sanofi Pasteur Marcy l'Etoile,
Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de l'industrie Sanofi Pasteur, durant mon stage de fin d'études et intégré au sein de votre équipe.

A Katrin PLESSA-MIACHON et Boris GONZALEZ, responsables auto-inspection et inspection readiness, Sanofi Pasteur Marcy l'Etoile,
Je vous remercie pour votre soutien dans la réalisation de mes missions.

A Chantal LEBOUCHER, ma collègue de bureau,
Merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur quotidienne.

A Dieu que je ne remercie pas assez, qui œuvre dans le noir, son œil veillant.

A mon frère, deux âmes en une.

A mes parents, merci de l'être. Des mots ne suffiront pas. Voici le fruit de vos sacrifices.

A jeddo Fouad, teta Rose et khalto Georgette, merci pour votre tendresse.

Au Liban, que la paix t'accompagne.

A mes meilleurs amis Claire, Daniel, Salim et Joan, qu'on le reste.

Y a mi amor, Edith.

2.10	Alerte en cas d'observations critiques.....	65
2.11	Etablissement du plan d'actions.....	65
2.12	Revue des actions correctives, suivi et clôture des auto-inspections.....	66
2.13	Mission effectuée : maillage des activités	67
3	L'inspection readiness.....	77
3.1	Processus d'inspection readiness.....	78
3.2	Mission effectuée : standardisation des check-lists	80
QUATRIEME PARTIE : AFSSAPS.....		84
1	Les différentes missions.....	87
2	Les instances	92
3	Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE).....	94
4	Bilan	99
5	Perspectives	107

INTRODUCTION

D'après l'article L.5111-1 du code de la 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 utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » [1].

Le médicament n'est donc pas un produit anodin. Il répond à une définition précise, obéit à une réglementation très stricte, et s'inscrit dans un circuit hautement qualifié et surveillé.

Le secteur industriel en charge de produire des médicaments représente pour la France un poids économique important aussi bien pour l'emploi que pour la balance économique.

En effet, depuis 1995, la France est le premier producteur de médicaments de l'Union Européenne (50 milliards d'euros de chiffre d'affaires en médicaments en 2009) et l'un des principaux exportateurs mondiaux (46% à l'exportation) [2].

Cependant, c'est une industrie qui doit faire face à de nombreux défis qui mettent en jeu la pérennité d'un certain nombre de laboratoires.

C'est pourquoi en 2009 on dénombre 324 entreprises industrielles contre près de 1 000 dans les années 50 (ne sont pas inclus les fabricants

façonniers non détenteurs d'une Autorisation de Mise sur la Marché). En outre, on recense également 250 entreprises consacrées strictement à la biotechnologie (start-up) dans le domaine pharmaceutique.

L'assurance qualité constitue une exigence réglementaire depuis la mise en place des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en France en 1978, après leur création en 1969 à l'assemblée mondiale de la santé. En 1992, les BPF deviennent même une loi et sont transposées aux Etats-Unis sous le nom de Good Manufacturing Practices (GMP).

Vu l'impact important des BPF et des GMP sur la qualité du médicament, les industries pharmaceutiques ont instauré un système permanent et

efficace d'assurance qualité pharmaceutique. Cette qualité des médicaments est contrôlée par des tests en cours de fabrication ou In Process Control (IPC) suivant un programme d'échantillonnage bien défini.

Pour preuve, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les BPF comme étant « 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 » [3].

Afin de vérifier l'efficacité du système qualité, il est vivement recommandé de réaliser des auto-inspections « de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer des mesures correctives nécessaires » [4]

La fréquence d'auto-inspection dans un service donné repose sur un score établi grâce au calcul d'un Indice de Risque (IR). Sa définition sera plus amplement évoquée dans la troisième partie au point 2.5 du rapport.

Aussi, certaines entreprises mettent en place une inspection permettant de maintenir une conformité permanente au niveau du site, néanmoins assez générale, appelée « Inspection Readiness ».

Outre ces auto-inspections et inspections readiness gérées en interne par les services d'inspection, les industries pharmaceutiques sont inspectées par les organismes réglementaires et les autorités compétentes.

En France, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), rebaptisée récemment à la faveur d'un projet de loi en août 2011 « Agence nationale de sécurité du médicament » (ANSM), est chargée de l'ensemble des inspections pour tous les produits de santé relevant de sa compétence, y compris au plan international.

Ces inspections concernent les opérateurs, industriels ou institutionnels, qui exercent des activités de fabrication, d'importation ou de distribution des produits de santé, ou qui mènent des essais cliniques ou non cliniques, ou qui exercent des activités de pharmacovigilance.

Elles portent sur le contrôle du respect des dispositions législatives et réglementaires [5].

Pour les autres autorités réglementaires, la Food and Drug Administration (FDA) reste la plus réputée et la plus crainte. En effet elle exerce son pouvoir de contrôle sur tous les produits pharmaceutiques mais aussi alimentaires et cosmétiques. Afin de surveiller tous ces produits, elle envoie des inspecteurs attirés à l'étranger dans tous les lieux dans lesquels sont fabriqués ces produits à destination du marché américain.

A travers cette thèse, je débiterai dans un premier temps par présenter l'industrie pharmaceutique Sanofi Pasteur, ainsi que mon poste d'apprenti dans cette entreprise.

Je présenterai dans un second temps les audits et inspections réglementaires dans l'industrie pharmaceutique et ceci en m'appuyant sur mes missions effectuées dans le service des inspections à Sanofi Pasteur à Marcy l'Etoile.

L'auto-inspection et l'inspection readiness seront définies par la suite. Je démontrerai la complémentarité de ces deux processus à travers mes missions d'apprentissage.

Dans une dernière partie, l'Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé (AFSSAPS) sera mise en lumière ainsi que son bilan d'activités durant l'année 2010 et ses nouvelles perspectives pour les années à venir. De nombreuses informations essentielles ont été apportées dans cette dernière partie suite à un entretien téléphonique avec M. Marc STOLTZ, directeur de la Direction de l'Inspection et des Etablissements à l'AFSSAPS (DIE).

PREMIERE PARTIE : Cadre de la qualité

1 Contexte scientifique

Sanofi Pasteur est spécialisée dans la production de vaccins à visée humaine.

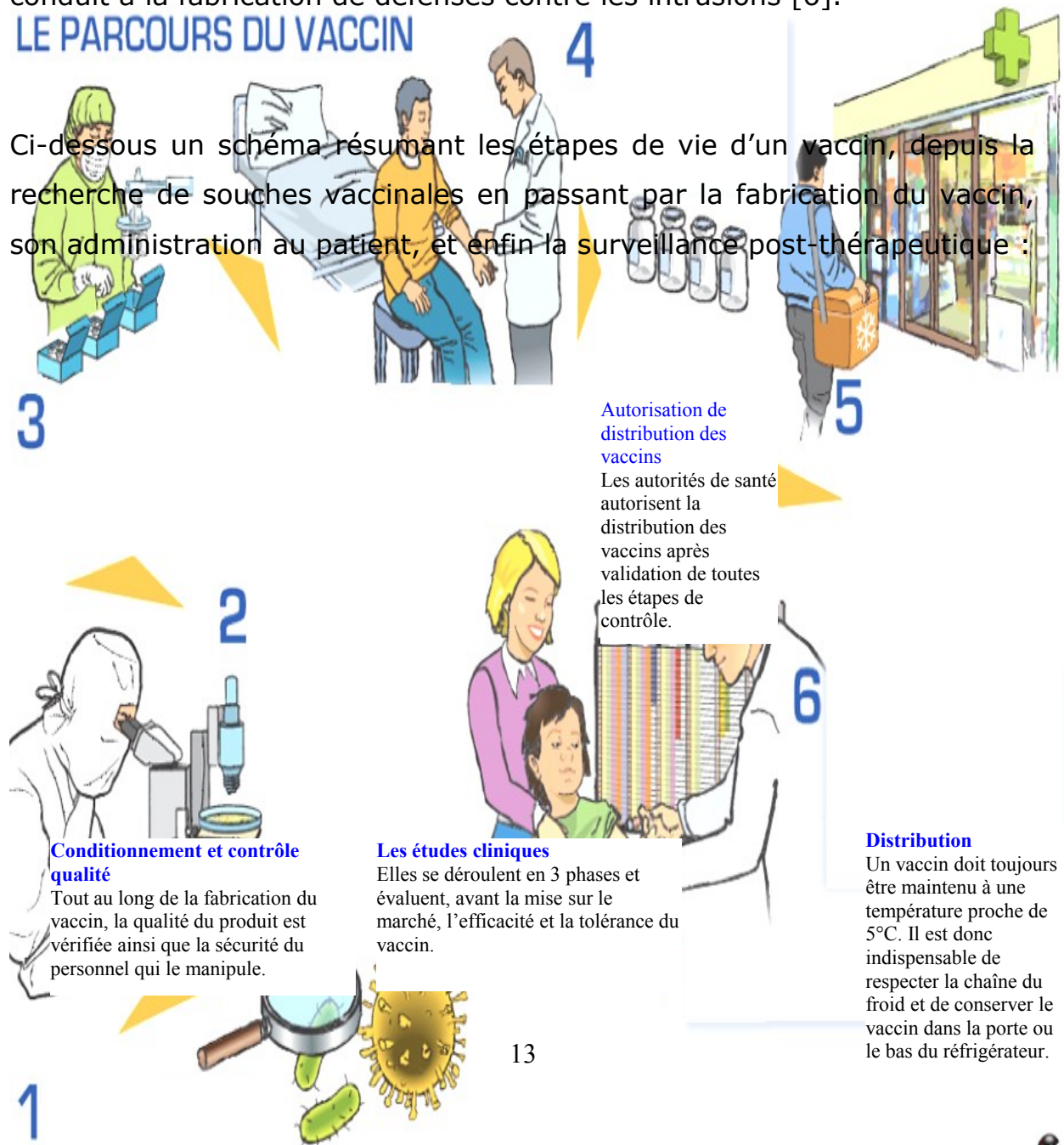
Les vaccins sont des médicaments immunologiques qui consistent en des solutions contenant des virus, bactéries, parasites, fragments de microbes ou substances toxiques.

L'objectif est de conduire à une réaction immunitaire par une injection à faible dose de ces corps étrangers, sans provoquer la maladie concernée par le vaccin.

Les défenses immunitaires de l'organisme sont ainsi stimulées, ce qui conduit à la fabrication de défenses contre les intrusions [6].

LE PARCOURS DU VACCIN

Ci-dessous un schéma résumant les étapes de vie d'un vaccin, depuis la recherche de souches vaccinales en passant par la fabrication du vaccin, son administration au patient, et enfin la surveillance post-thérapeutique :



Multiplication
Inactivation
Purification

Après mise en culture, on fabrique le vaccin à partir de virus ou de bactéries tués ou avec une virulence atténuée.

Vaccination

Le vaccin ainsi fabriqué est administré par voie injectable, orale ou nasale. Si la personne vaccinée est en contact avec le virus ou la bactérie, elle développera une réponse immunitaire forte et rapide qui lui permettra d'être protégée contre la maladie.

Surveillance à grande échelle

Suivi permanent de l'efficacité et de la tolérance.

Identification de la souche

Les chercheurs isolent la bactérie ou le virus responsable de la maladie.

Contrôle rigoureux

Les vaccins sont des médicaments particuliers car fabriqués à partir d'organismes vivants.

Les précautions de fabrication sont drastiques. La production s'effectue dans un environnement stérile pour éviter toute contamination. Les contrôles s'effectuent tout au long du processus de fabrication pour assurer la qualité, la pureté et la sécurité du produit final. Les phases de contrôle représentent 70% du temps de production d'un vaccin.

Illustration 1 : Le parcours du vaccin, site du LEEM

Toutes les étapes de la vie d'un vaccin sont soumises à un système de qualité qui permet de s'assurer de l'innocuité du vaccin administré à des personnes saines, donc non malades à la base.

La qualité se définit selon la norme ISO 9000 (2005) comme l'« aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences» [7].

Selon les BPF (2011), l'assurance qualité est « un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour

s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés » [4].

Plusieurs processus sont déjà en place pour que les mesures prises, en termes de qualité, soient bien menées et les activités liées directement ou indirectement au produit soient en conformité avec la réglementation en cours. Exemple: Auto-inspections, Inspection Readiness, In Process Control (IPC), audits qualités.

2 Processus mis en œuvre et existants

Pour chaque inspection sur le site, une backroom et une salle d'inspection sont mises en place. Selon l'enjeu de l'inspection, une salle dédiée au coaching des intervenants, ou coach room, peut être installée.

Suite à chaque inspection, notamment FDA, l'entreprise s'engage auprès des autorités américaines suite aux observations reçues, à mettre en œuvre les moyens nécessaires pour résoudre les points d'observation en question, et ceci dans un délai imparti.

En incluant la réponse directe aux observations émises par la FDA, l'entreprise émet mensuellement des envois contenant des réponses aux points observés, par exemple suite à une inspection FDA qui a eu lieu en 2010.

Dans le service des auto-inspections, un historique des auto-inspections est tenu et maintenu à jour. Aussi, pour déterminer le(s) sujet(s) à auto-inspecter dans un service, un rendez-vous est nécessaire entre l'auditeur principal accompagné d'un candide potentiel, et le responsable du service concerné accompagné par le responsable qualité qui lui est rattaché.

Le responsable de l'inspection readiness procède à des rendez-vous réguliers avec les responsables des services ou bâtiments du site.

Grâce à une check-list générale, et en collaboration avec le responsable du service ou du bâtiment concerné, il détermine la conformité de leurs activités.

DEUXIEME PARTIE :

PRESENTATION DE L'ENTREPRISE

Suite aux trois mois et demi de cours magistraux et travaux pratiques à l'Institut de Pharmacie Industrielle de Lyon (IPIL) à la faculté de pharmacie Claude-Bernard Lyon1, l'expérience en industrie débute le 03/01/2011 avec en plus les 2 premières semaines de septembre 2010.

Le master 2 de L'IPIL constitue un panel complet et intense en développement et production pharmaceutique, ainsi que dans le management d'équipe et le développement personnel. L'apprentissage validant la formation du master 2 est spécifique à l'IPIL.

Les conditions de l'apprentissage sont appliquées selon un encadrement d'un an dans :

- une industrie ou laboratoire, chimique ou pharmaceutique, en Contrat à Courte Durée (CDD) : Sanofi Pasteur Marcy l'Etoile, industrie pharmaceutique, la division vaccin du groupe Sanofi.

- l'école de management en contrat d'alternance avec une semaine sur quatre pendant six mois : EM Lyon, grande école de commerce et de management.

C'est pourquoi je présente ci-après tout d'abord l'industrie pharmaceutique Sanofi Pasteur, puis le département qualité, comme étant les deux univers de mon apprentissage.

1 Sanofi Pasteur

« La vision de Sanofi Pasteur est celle d'un monde où personne n'ait à souffrir ou à mourir d'une maladie qui puisse être évitée par la vaccination. Cette vision s'incarne dans des valeurs et des comportements » - Code d'éthique

Olivier CHARMEIL
Président-directeur général

Sanofi Pasteur



« En 1917, ils étaient quatre : un palefrenier, un vétérinaire et un couple chargé du conditionnement des sérums à usage vétérinaire. En 1937, lorsque Charles Mérieux prend la succession de son père, ils étaient vingt. En 2007, nous sommes près de 3000 à Marcy l'Etoile, l'un des plus grands sites au monde dédié à la recherche, au développement et à la production de vaccins ! » - In' Vivo, hors-série

André DUPONT

VP OI région Europe

Ancien VP OI et directeur du site Sanofi Pasteur MLE



1.1 Chiffres clés

Sanofi Pasteur est la division vaccins du groupe SANOFI (coté en bourse à environ 47.93 euros- EURONEXT et anciennement connu sous le nom de SANOFI AVENTIS).

En 2010, le chiffre d'affaires réalisé est de 3,8 milliards d'€ (+4,8 % par rapport à 2009 à taux de change constant).

Avec une panoplie de vaccins contre 21 maladies, avec plus d'1,6 milliard de doses produites par an et plus de 500 millions de personnes vaccinées par an, Sanofi Pasteur se positionne comme étant un leader mondial de la vaccination humaine (25 % du marché mondial du vaccin), avec une présence étendue et équilibrée dans les marchés émergents.

En effet, Sanofi Pasteur compte près de 13 000 collaborateurs avec 15 sites de production et/ou R&D dans le monde :

- France (Marcy l'Etoile, Val de Reuil et Neuville-sur Saône)
- États-Unis (Swiftwater, Cambridge, Canton, Orlando et Rockville)
- Canada (Toronto)
- Argentine (Pilar)
- Chine (Shenzhen)
- Inde (Hyderabad)
- Thaïlande (Chachoengsao)
- Japon (Tokyo)
- Mexique (Ocoyoacac)

Le siège est situé à Lyon dans le quartier de Gerland (7ème arrondissement).

1.2 Historique, fusions et acquisitions

Historiquement, il s'agit du laboratoire de microbiologie créé à Lyon en 1897 par Marcel MERIEUX, et repris par son fils Charles MERIEUX (ancien élève de l'Institut Pasteur) sous le nom de « Institut Mérieux ».

En 1985, l'Institut Mérieux fusionne avec Pasteur Production pour donner Pasteur Mérieux sous le contrôle de Rhône-Poulenc.

En 1990, Pasteur Mérieux fusionne avec les Laboratoires Connaught pour donner Pasteur Mérieux Connaught (groupe Rhône Poulenc).

En 1999, Rhône-Poulenc fusionne avec le groupe allemand Hoechst pour donner le groupe Aventis Pasteur

Ce n'est qu'en 2004 que Sanofi Pasteur est créé suite à l'acquisition d'Aventis Pasteur par Sanofi.

Récemment, depuis le 04 avril 2011, le groupe de biotechnologies américain Genzyme est racheté par Sanofi pour une somme de 17 milliards d'euros.

Il existe de même un joint-venture avec Merck & Co. Inc. en Europe

2 Sanofi Pasteur Marcy l'Etoile, campus Mérieux

D'une part ce site représente **le plus grand site de R&D et de production de vaccins au monde** couvrant une surface de 40 hectares avec 90 bâtiments comportant plus de 3 300 personnes.

Le volume annuel des produits est environ de :

- 89 millions de seringues

- 53 millions de flacons

Les volumes produits sur le campus Mérieux représentent 50% de la production mondiale de Sanofi pasteur avec un volume destiné à l'export de 80%.

A noter que la production de vaccins est assez complexe, et ceci pour plusieurs raisons :

- Un savoir-faire spécifique lié à la maîtrise de la manipulation de micro-organismes vivants
- Des procédés de fabrication complexes
- 70% du temps de production est dédié au contrôle qualité
- Des durées de production longues : 6 à 22 mois pour produire un vaccin
- Des délais de péremption relativement courts
- Un maintien permanent de la chaîne du froid
- Des produits injectables et stériles

D'autre part, ce site comprend **le plus important centre de Recherche et Développement de SANOFI PASTEUR** avec plus de 8 500 m² de laboratoires incluant des laboratoires P3 et 851 personnes réparties au sein des différents départements.

En outre, le site produit des vaccins contre 12 maladies parmi les 21 contre lesquelles Sanofi Pasteur dispose au niveau global, ainsi que des immunoglobulines.

En résumé, Sanofi Pasteur à Marcy l'Etoile constitue un pôle d'excellence industrielle rassemblant toutes les étapes nécessaires à la production d'un vaccin, de la fermentation bactérienne ou des cultures cellulaires et virales jusqu'à la transformation du produit sous sa forme pharmaceutique.

En conséquence de la grande activité d'export des produits à destination de plusieurs pays et continents, le site est inspecté régulièrement par les autorités de santé du monde entier : AFFSAPS, FDA, KFDA,

3 Département SQO: Site Quality Operations

La mission du département SQO est de développer et animer un processus qualité, orienté client et gestion des risques, garantissant la qualité des produits libérés par le site, dans un strict respect des réglementations en vigueur, des délais et des coûts.

L'organisation de la SQO est établie en annexe 1.

La qualité système : est une sous partie de la SQO, ayant pour missions principales de :

- Coordonner la mise à jour des systèmes qualité et s'assurer de leur application par l'intermédiaire des outils de gestion (systèmes informatisés et procédures), des audits internes et du programme de formation GMP
- Piloter la conformité et les programmes d'amélioration par l'intermédiaire des indicateurs, de la revue annuelle et de l'analyse des réclamations
- Définir le programme de préparation aux inspections du site et en assurer le pilotage
- Gérer le système documentaire de Marcy l'Etoile
- Garantir la qualité des fournisseurs et sous-traitants
- Contribuer au maintien de l'état validé de l'outil de gestion de production SAP

L'organisation de la qualité système est présentée en annexe 2.

TROISIEME PARTIE : LES INSPECTIONS

Le pôle « Inspections » fait partie de la qualité système, dont les missions principales sont de:

- Gérer les inspections réglementaires sur le site
- Gérer le processus d'auto-inspection
- Gérer le processus d'inspection readiness

Le responsable du pôle des inspections occupe à la fois le poste de responsable des inspections réglementaires sur le site et, dans mon cas, celui de maître d'apprentissage.

Hiérarchiquement, les responsables des auto-inspections et de l'inspection readiness lui sont directement rattachés (*voir respectivement les points 2 et 3*)

L'organisation du pôle des inspections est résumée en annexe 3.

1 Les audits et les inspections réglementaires

Vu les enjeux d'un audit ou d'une inspection réglementaire, il est important de se préparer pour répondre consciencieusement aux demandes des auditeurs ou inspecteurs.

Plusieurs questions générales se posent :

Q1) *Quels comportements doit-on adopter face à des auditeurs/inspecteurs ?*

Q2) *Quels comportements doit-on éviter d'adopter lors d'un audit/inspection ?*

Q3) *Qu'entend-on par «auditeur/inspecteur » ?*

Q4) *Comment s'organiser en amont et pendant un audit/inspection ?*

Q5) *Existe-t-il différents types de gravités des observations ?*

Q6) *Quelle est la fréquence et la durée des audits/inspections sur un site ?*

Q7) *Comment les observations issues des audits/inspections sont-elles traitées ?*

Q8) *Comment s'assurer du suivi et du respect des engagements ?*

Q9) *Comment mesure-t-on la performance de clôture des observations ?*

Q10) *Quels sont les délais de réception des observations et de transmission des réponses aux autorités de santé ?*

Voici ci-dessous les réponses à ces questions :

Q1) *Quels comportements doit-on adopter face à des auditeurs/inspecteurs ?*

- Les audités doivent avoir assisté à des formations de préparation aux inspections.
- Le personnel en contact avec les inspecteurs doivent adopter une attitude polie, communicante, faire preuve de professionnalisme,

être sûr de soi, coopératif et ne pas avoir un comportement ergoteur.

- Toutes les demandes d'informations doivent être documentées et canalisées par l'équipe d'inspection (demandes de documents ou d'interview).
- Aucun employé ne devra être interrogé sans la présence du leader ou tout autre membre de l'équipe d'inspection.
- Si un autre employé fournit à un inspecteur réglementaire des informations nécessitant des précisions, le leader devra d'abord s'assurer que les informations sont correctes.

Si nécessaire, l'employé devra obtenir la réponse exacte puis faire savoir au leader que des informations complémentaires sont nécessaires afin de corriger la réponse donnée à l'inspecteur.

Q2) Quels comportements doit-on éviter d'adopter lors d'une inspection ?

- Mentir, spéculer ou fournir volontairement des informations qui n'ont pas été demandées.
- Tenter de répondre à des questions de type « que se passerait-il si »

- Répondre à des questions qui n'entrent pas dans le domaine des compétences de l'opérateur ou qui ne relèvent pas de sa responsabilité.

Q3) Qu'entend-on par « inspecteur » ? [11]

Des pharmaciens diplômés, des chimistes et des scientifiques ayant une formation industrielle dans la production pharmaceutique et admissibles à l'examen.

Les inspecteurs doivent avoir une formation théorique et une expérience pratique dans la fabrication et / ou contrôle de qualité des produits pharmaceutiques.

En post-formation, un élément d'apprentissage devrait être inclus par l'accompagnement des inspecteurs expérimentés sur les visites de sites ainsi que la participation à des cours et des séminaires sur des sujets pertinents, y compris les produits pharmaceutiques modernes de technologie, la microbiologie et les aspects statistiques de contrôle de la qualité.

La principale responsabilité d'un inspecteur est de présenter un rapport détaillé des faits sur les normes de fabrication et de contrôle appliquées à des produits spécifiques.

Toutefois, l'inspection ne doit pas se limiter à la compilation d'un inventaire des défauts, des irrégularités et des divergences.

Un inspecteur devrait toujours être prêt, par exemple, à offrir des conseils sur la façon d'améliorer une procédure en cours ou à offrir d'autres axes d'améliorations qui, à son avis, sert l'intérêt public.

À condition qu'ils soient en harmonie avec la politique nationale et ne violent pas la compréhension concernant la confidentialité des informations ayant une valeur commerciale, les conseils peuvent être offerts sur la façon dont les procédures de production et de contrôle peuvent être utilement mises à jour.

Dans de nombreux pays, les inspections sont menées par un ou plusieurs inspecteurs, qui peuvent se scinder et consulter différents sujets simultanément.

Ils peuvent être accompagnés parfois par un spécialiste lorsque la production de produits biologiques, les zones de production stérile, ou d'autres installations spéciales doivent être examinées [11].

Enfin, une inspection doit être considérée comme une occasion d'aider et de motiver un fabricant à se conformer aux BPF et à corriger les lacunes spécifiques.

Q4) Comment s'organiser en amont et pendant une inspection ?

L'audit comprend, comme une inspection, deux parties distinctes, l'une consacrée à une visite complète des lieux et à la rencontre du personnel, l'autre étant réservée à l'étude des documents techniques [12].

Une inspection doit donc être préparée avant sa réalisation.

Le responsable des inspections sur le site procède dans un premier temps à la préparation de l'inspection

Ceci se concrétise par la :

- Planification des inspections et audits en accord avec les autorités réglementaires ou les organismes d'audits internes / externes.

Cette phase permet de répondre à plusieurs questions : qui va auditer ? Qui va être audité ? Qu'est ce qui va être audité ? Quand va-t-on être audité ? Pour combien de temps ? Le but de cet audit ?

- Information des services concernés par l'inspection ou audit au sein du site

Le responsable des inspections sur le site transmet les informations recueillies durant la phase de planification aux services concernés et à la direction du site.

Il établit une liste à jour des coordonnées des personnes susceptibles d'intervenir au cours des inspections ainsi que leurs éventuels backups.

- Préparation des documents à fournir.

Une liste des documents à fournir est envoyée au service inspection par l'organisme auditeur et ceci avant le début de l'inspection (ou audit).

L'équipe d'inspection procède à la préparation et à la récupération de ces documents auprès des personnes concernées.

- Mise en place d'une équipe d'inspection et des installations appropriées.

- Le responsable des inspections met en place une **backroom** et une **salle d'inspection**.

Ces deux salles doivent physiquement être de préférence proches l'une de l'autre afin de faciliter le transfert des demandes et l'intervention des personnes.

En outre, une **coachroom** peut s'avérer nécessaire selon l'enjeu et le type d'inspection.

- L'équipe d'inspection, quant à elle, est au minimum constituée de deux personnes : un leader et un backroomer.

→ Le rôle du **leader** est de prendre en charge l'inspecteur.

C'est lui l'interlocuteur direct, et donc le faiseur de lien entre l'organisme d'inspection et le site.

Il dirige les équipes d'inspections et veille à ce qu'elles soient en place pour pouvoir procéder à l'inspection.

Il coordonne les visites au sein des installations et gère le personnel qui sera mené à dialoguer avec les inspecteurs tout en maintenant un environnement favorable au cours de l'inspection.

→ Le **backroomer** contacte les personnes concernées, leur transmet les demandes des inspecteurs et veille à la préparation des documents auprès de ces personnes.

Il organise, selon les priorités des inspecteurs, l'ordre de passage des sujets devant les inspecteurs.

Il assure de même la sûreté du rangement de tout document apporté par les services puis du retour de ces documents à leurs responsables.

Il réceptionne les appels téléphoniques et partage régulièrement l'état d'avancement de l'inspection avec les runners ou les leaders.

En d'autres termes, il constitue un lien direct entre le personnel du site et le leader.

Il est parfois nécessaire, selon le type et l'enjeu de l'inspection, de recourir à :

→ Un **runner** : sa fonction est celle de faire le transfert entre la backroom et la salle d'inspection.

En accord avec le leader, il est chargé de prendre la demande des inspecteurs via des bordereaux prévus pour cet effet et de la communiquer au backroomer en lui faisant part du contexte de cette demande et de la personne à contacter.

Il renseigne le leader sur l'ambiance de la backroom, sur les sujets prêts à être présentés et les personnes disponibles.

Il ne communique en aucun cas directement avec l'inspecteur.

→ Un **traducteur** : pour des inspections qui se réalisent en anglais, sa présence s'avère nécessaire par son aide aux intervenants du site.

→ Un **coach** : sa fonction est d'entraîner les personnes prévues d'intervenir devant les inspecteurs à maîtriser leur sujet et leur donne confiance en eux-mêmes.

Il veille à ce que la réponse présentée remplisse la demande de l'inspecteur, qu'elle soit précise et surtout concise.

→ Un **scribe** : son rôle est de prendre note de tout ce qui se dit durant l'inspection. Son interlocuteur direct est le leader et en aucun cas l'inspecteur lui-même.

→ Une **assistante administrative** : son support est important dans les tâches relatives à l'impression des procédures ou même à la réservation des taxis et hôtels, à la commande des repas ou même à la gestion des pannes d'imprimantes ou autres.

Noter que selon l'enjeu et le type de l'inspection, selon le nombre d'inspecteurs et leur regroupement, il est judicieux d'adapter le nombre de leaders, de backroomers, de coachs et autres catégories d'acteurs dans l'équipe d'inspection.

Voici ci-dessous un schéma récapitulatif de l'organisation pratique de l'inspection :

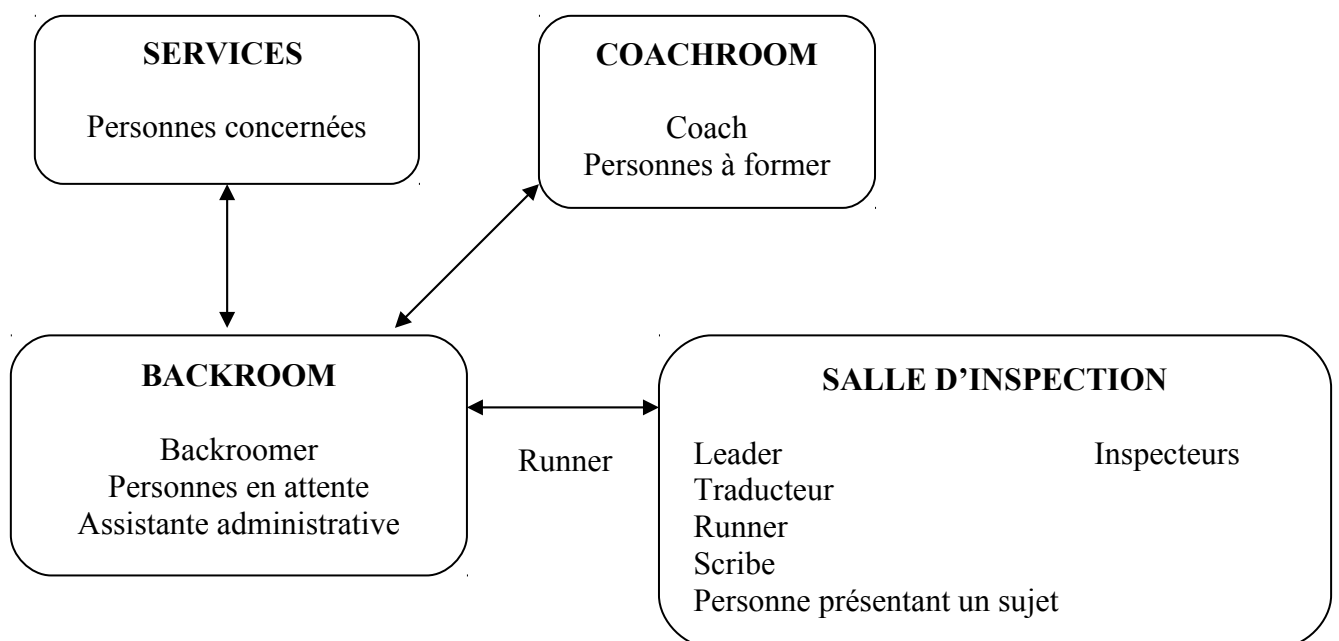


Illustration 2 : Schéma récapitulatif de l'organisation pratique de l'inspection

Dans un second temps, le déroulement de l'inspection se réalise comme suit :

- Réunion d'ouverture

Au cours de cette réunion, une présentation de l'entreprise et de l'organigramme est réalisée ainsi que le(s) service(s) concernés par l'inspection.

Il est important de vérifier qu'il n'existe aucune restriction au déroulement de l'inspection, par exemple : des documents confidentiels, des accès non autorisés, la condamnation d'un bâtiment, etc.

Durant cette réunion, tous les membres de la haute direction du site sont présents.

- Coordination des sujets et/ou visites prévus pour la journée

Le leader définit, en accord avec l'inspecteur, le déroulement de l'inspection pour la journée en cours. Il communique ensuite au backroomer ces informations pour prévenir les personnes concernées et assurer une préparation adéquate des sujets demandés.

L'inspecteur est « roi ». Les sujets qu'il souhaite consulter et les demandes émises, sont à traiter sans retard. La satisfaction de l'inspecteur est primordiale durant l'inspection.

Cependant, face à des demandes de types « particulières », le leader dispose d'un droit de consultation auprès du responsable SQO, voir même auprès du service juridique.

Ces demandes de type « particulières » peuvent concerner :

- La prise d'enregistrement vidéo ou de photographies
- La demande de documents qui ne devraient pas être inspectés.
Exemple : documents relatifs aux ventes, à l'établissement des prix, au personnel (excepté les documents de formation et de compétence) et les documents financiers.
- La demande de rapports d'audits.
Exemple : GQA, audit fournisseur, rapport d'auto-inspection.

- La demande de rapports d'inspection d'autres autorités.

- Rédaction des comptes-rendus journaliers et du rapport d'inspection

Le leader est chargé de rédiger un compte-rendu quotidien élaborant la liste de tous les sujets audités par les inspecteurs ainsi que les personnes qui les ont présentés.

Le rapport d'inspection est ensuite transmis, de préférence le soir même, à tous les responsables du site, afin de prendre connaissance de l'évolution de l'inspection.

Enfin, il est de préférence que le leader puisse définir avec l'inspecteur le déroulement de l'inspection prévue (sujets et/ou visites) pour le lendemain, ainsi que l'heure de leur arrivée (information transmise à l'assistante administrative ou au backroomer par défaut).

- Réunion de clôture

L'inspection est clôturée par une réunion dont le but est de réaliser un bilan des observations par les inspecteurs. Durant cette réunion, tous les membres de la haute direction du site sont présents.

Q5) Existe-t-il différents types de gravités des observations ?

Selon les normes en vigueur, il existe trois types de gravité d'observation :

- Critique : Une grave défaillance ou une défaillance étendue dans un process ou un système qui compromet de manière significative l'assurance de la qualité du produit et/ou peut potentiellement affecter la sécurité du patient et/ou entraîner une action réglementaire significative suite à une inspection par un organisme réglementaire.
- Majeure: Une défaillance dans un process ou un système qui peut potentiellement affecter l'assurance de la qualité du produit et/ou être citée par un organisme réglementaire au cours d'une inspection comme étant une non-conformité significative.
Les défaillances au cours d'un process ou d'un système qui sont individuellement considérées comme mineures peuvent être collectivement classées comme observation majeure si, considérées ensemble, elles révèlent une panne dans un process ou un système pouvant potentiellement affecter la qualité du produit.
- Mineure ou autre : Problèmes qui, non corrigés, relèveraient d'infractions aux règles des BPF.

Q6) Quelle est la fréquence et la durée des inspections sur un site ?

La fréquence des inspections sur un site dépend du type de produits fabriqués sur le site et de l'autorité de santé en question.

Les inspections FDA par exemple peuvent se réaliser annuellement ou biannuellement.

Généralement, les autorités réglementaires tentent de prévoir les inspections au même trimestre de l'année que celles précédentes.

La durée d'une inspection dépend de l'objet de l'inspection, de la taille de l'entreprise, de l'organisme d'inspection en question et du nombre d'inspecteurs.

A titre d'exemple, une inspection AFSSAPS gérée par 2 inspecteurs, ayant comme objet d'inspecter le service qualité du site, peut durer **1 semaine**.

Alors qu'une inspection FDA réalisée par 3 inspecteurs, ayant pour objet d'inspecter tous les services en rapport avec les produits à destination nord-américaine, peut durer **3 semaines**.

Q7) Comment les observations issues des inspections réglementaires sont-elles traitées ?

Dès la réception du rapport d'observation officielle, un numéro de dossier comprenant les observations est attribué ainsi qu'un représentant SQO pour le dossier en question.

Un numéro d'observation officielle est alors attribué à chaque observation. Aussi, un responsable de réponse est nommé pour chaque observation.

Une fois les réponses préparées, elles sont revues et une réponse finale est envoyée aux autorités de santé.

Un schéma récapitulatif du traitement des observations et de l'envoi des réponses est représenté en annexe 4.

Q8) Comment s'assurer du suivi et du respect des engagements ?

Une date d'engagement est fixée pour toute observation et ceci à travers la mise en place des CAPAs.

Le responsable des inspections s'assure du suivi à date de ces engagements émis par le site.

Il informe et alerte le comité exécutif en cas de retard d'exécution des engagements.

Le suivi des exécutions des engagements est possible grâce à la « mesure de la performance ».

Q9) Comment mesure-t-on la performance de clôture des observations ?

Des indicateurs clé de performance (KPIs) permettent de suivre l'exécution des engagements.

Ces KPIs sont transmis au service de la gestion globale des risques chaque trimestre et seront inclus dans le rapport de gestion des risques émis chaque trimestre.

Ces KPIS comprennent les pourcentages (%) d'observations :

- clôturées
- clôturées dans les délais impartis
- clôturées en retard
- ouvertes
- ouvertes en retard par rapport à leur date d'engagement

Q10) Quels sont les délais de réception des observations et de transmission des réponses aux autorités de santé ?

Ces modalités sont spécifiques des autorités de santé.

- **AFSSAPS :**

Le rapport final officiel d'inspection comportant la liste des observations est envoyé par l'AFSSAPS au pharmacien responsable entre 1 mois et 2 mois après la réunion de clôture de l'inspection.

Les réponses définitives doivent être transmises à l'AFSSAPS dans les 15 jours calendaires après la réception de ce rapport final.

Il est fréquent que les inspecteurs AFSSAPS fournissent un rapport en draft à la fin de la réunion de clôture. Cela laisse un délai plus important pour le traitement des informations.

- **FDA (et Canada) :**

La transmission des observations s'effectue lors de la réunion de clôture des inspections sous la forme :

→ Du formulaire 483 par la FDA (USA)

→ Du formulaire On Site Evaluation (OSE) notice par le Biologics and Genetic Therapies Directorate (BGTD) (Canada).

Les responsables présents lors de la réunion de clôture discutent avec les inspecteurs du délai de réponse appropriée.

- **Autres autorités :**

La transmission des observations s'effectue :

→ Soit lors de la réunion de clôture et le délai de réponse est discuté entre les inspecteurs et les responsables présents.

→ Soit l'autorité envoie plus tardivement ses observations au département des Affaires Réglementaires (AR) (dans un délai variable selon l'autorité).

Un délai de réponse est négocié entre le département des AR et les responsables des inspections, puis communiqué par le département des AR aux autorités de santé.

En résumé, quelques chiffres

- 10 à 15 inspections et audits par an
- Environ 50 jours d'inspections par an
 - 40 à 100 intervenants sur le site
- 80 à 550 questions au cours d'une inspection
 - 10 à 15 auditeurs internes

1.1 Les Audits Qualité Globaux (GQA) ou audits internes

1.1.1 Introduction

L'audit est un outil important d'amélioration continue, car il permet de faire le point sur l'état des lieux afin de relever les points faibles et/ou non conformes en regard des référentiels en vigueur.

L'audit peut être effectué à titre préventif ou à titre d'investigation suite à des réclamations ou des non-conformités répétitives. A la suite de l'audit, des Actions Correctives et des Actions Préventives (CAPA) sont définies suite aux observations émises dans le rapport, permettant de corriger les écarts et les non conformités constatés.

L'audit s'inscrit dans le cadre d'une politique d'assurance qualité menée au sein de l'entreprise. Il a pour but de vérifier, notamment, la validité des procédures par rapport aux objectifs définis. Par ailleurs, il doit vérifier que les personnes concernées connaissent et appliquent les recommandations de l'assurance qualité [9].

En effet, l'AFNOR définit dans la norme ISO 19001 [10] l'audit comme étant un « processus systématique, indépendant et documenté en vue d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits ».

L'audit interne, parfois appelé audit de première partie, est commandité par la direction de l'organisme et ses conclusions sont réservées à une exploitation interne.

Parfois il peut servir de base à l'auto-déclaration de conformité de l'organisme. Elle permet par ailleurs d'améliorer le fonctionnement et d'accroître la confiance en interne.

L'entreprise peut faire appel à un tiers, par exemple à un organisme indépendant d'auditeurs certifiés, qui réalisent l'audit interne et renseignent l'entreprise sur la conformité du ou des secteurs audités.

1.1.2 Principes de l'audit

L'audit est fondé sur un certain nombre de principes qui en font un outil efficace et fiable sur lequel la direction peut s'appuyer pour définir ses politiques et les mettre en œuvre.

Le respect de ses principes est indispensable pour que les conclusions d'audit soient pertinentes et suffisantes.

Ceci est d'autant plus important pour permettre aux auditeurs travaillant indépendamment les uns des autres de parvenir à des conclusions similaires dans des situations similaires.

Les principes suivants s'appliquent aux auditeurs [9] [10]

- ***Déontologie*** : le fondement du professionnalisme.

La confiance, le respect, l'intégrité, la confidentialité et la discrétion sont essentielles à l'audit.

Confiance : A priori, tout ce que dit l'audité est vrai. Mais confiant ne veut pas dire crédule. La confiance passe forcément par la mise à disposition de preuves tangibles.

Confidentialité : Le rapport d'audit est la propriété du commanditaire de l'audit (responsable d'audit) et il convient que les membres de l'équipe d'audit et tous les destinataires du rapport respectent et garantissent de manière adéquate la confidentialité qui s'y attache (sauf si autorisation du directeur des audits globaux).

- **Présentation impartiale** : l'obligation de rendre compte de manière honnête et précise. C'est le cas des constats d'audit, des conclusions d'audits et des rapports d'audits.
- **Conscience professionnelle** : l'attitude diligente et avisée au cours de l'audit.

Les auditeurs agissent en accord avec l'importance des tâches qu'ils réalisent et la confiance que leur ont accordée le commanditaire de l'audit et les autres parties intéressées.

- **Indépendance**: le fondement de l'impartialité de l'audit et de l'objectivité des conclusions d'audit.

Les auditeurs sont indépendants de l'activité auditée et n'ont ni parti pris ni conflit d'intérêt.

Les auditeurs conservent un état d'esprit objectif tout au long du processus d'audit pour s'assurer que les constats et conclusions sont uniquement fondés sur les preuves d'audit.

- **Approche fondée sur la preuve**: la méthode rationnelle pour parvenir à des conclusions d'audit fiables et reproductibles dans un processus d'audit systématique.

-
- ***Non-ingérence*** : rester sur le sujet « qualité » et dans le cadre de l'activité à auditer.

Les étapes d'un audit qualité

En pratique, le déroulement des audits de type GQA ressemblent en tout point aux inspections réglementaires menées par les autorités françaises.

Ce point a été dénoté précédemment dans la réponse à la question Q4.

La spécificité des GQA subsistent dans le traitement des observations et le suivi des engagements.

En effet, le site doit répondre aux observations critiques dans les 10 jours ouvrés suivant la réception du rapport d'audit.

Pour toutes les autres observations, le site doit proposer un plan d'action et des dates de réalisation des actions dans les 30 jours ouvrés suivant la réception du rapport (contre 15 jours pour une inspection AFSSAPS).

S'agissant du suivi des engagements, le responsable des inspections réglementaires a la responsabilité de suivre la réalisation des engagements.

L'avancement des observations critiques doit être revu mensuellement pour s'assurer que les engagements ont bien été mis en place ou sont en cours. L'avancement des autres observations sera revu au moins tous les trimestres.

Afin de clôturer une observation, les responsables assignés aux différentes CAPAs doivent clôturer les CAPAs attribuées à cette observation. Il incombe donc à cette personne, de s'assurer que les documents et données fournis répondent complètement aux observations que le site s'est engagé à corriger.

Enfin, un dossier de tous les audits et revues qualités doivent être conservés et doivent inclure les résultats, conclusions, recommandations et suivis. Ces dossiers doivent être conservés pour une période de temps spécifique [11].

1.2 Les inspections réglementaires

La réussite d'une inspection repose avant tout sur la conformité du site aux exigences réglementaires, sur la qualité de la préparation à l'évènement ainsi que sur l'efficacité de l'organisation générale pendant et après l'inspection (pertinence et fluidité des interventions, réactivité du site et adéquation des engagements à résoudre les écarts éventuels).

Les principales missions du responsable des inspections réglementaires consistent donc à :

- Gérer la préparation et le déroulement des inspections
- Traiter les observations émises par les autorités de santé suite à l'inspection et envoyer les engagements aux autorités de santé
- Suivre les engagements émis par le site et les services concernés
- Mesurer la performance à l'aide des Key Performance Indicators (KPI) de l'exécution de ces engagements

1.2.1 Les inspections par les autorités françaises

Créée en mars 1999, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) est chargée d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et plus généralement tous les produits de santé destinés à l'homme.

Elle permet de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM).

Elle est rebaptisée Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) suite à un projet de loi en 2012.

Son équivalent au niveau européen est l'EMA (Agence Européenne des Médicaments).

Cette agence est garante de la veille sanitaire sur le territoire français et informe les professionnels de santé dans le bon usage des produits de santé et du contrôle de leur publicité.

Cet établissement réalise des inspections sur site dans plusieurs cas [9] :

- A l'occasion de demandes d'autorisation pour tous nouveaux produits
- Lors d'une modification dans la composition ou les méthodes de fabrication d'un produit
- Lors d'un accident sur le site et à la demande du Département de la Veille Sanitaire (DVS) ou de la Direction Générale de la Santé (DGS)
- Lors d'une levée de mise en demeure
- Sur demande du site pour obtenir une confirmation de conformité de la Direction de l'Évaluation des Médicaments et Produits Biologique (DEMEB), pour une vérification sur les capacités de l'établissement à produire suivant les BPF ou bien sur d'autres demandes venant d'autres directions
- Inopinée, motivée par le besoin de pouvoir mettre en évidence une pratique contraire aux BPF ou au Code de la Santé Publique (CSP).

-
- Systématiquement et en principe tous les 2 ans à l'occasion d'inspections dites de routine

Certaines autorisations sont délivrées par cette agence dans le cas :

- D'ouverture d'un établissement pharmaceutique
- Des recherches menées dans ou en dehors des lieux de soin
- De demande d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

L'AFSSAPS est aussi compétente dans l'évaluation de la sécurité d'emploi, la qualité et le bon usage des produits de santé.

L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail, s'appelle l'ANSES anciennement appelée AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments).

L'AFSSAPS établit le lien de confiance entre les patients et les industriels. Elle représente la population française et est garante de sa santé et de l'innocuité des produits de santé.

Elle se voit dotée de trois qualités indispensables pour les inspections : son indépendance, son expertise et sa transparence.

1.2.2 Les inspections par les autorités étrangères

1.2.2.1 USA : Food & Drug Administration (FDA)

La FDA, créée en 1938 par Franklin D.ROOSEVELT, est l'agence gouvernementale américaine qui joue le même rôle que l'AFSSAPS en France.

Cette administration américaine est habilitée à délivrer l'autorisation de fabrication et de commercialisation des dispositifs médicaux, des produits alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques.

LA FDA exerce son pouvoir non seulement aux Etats-Unis mais aussi à l'étranger, dans les lieux dans lesquels sont fabriqués des produits à destination du marché américain.

Le contrôle réalisé par la FDA porte non seulement sur la qualité du produit fini, mais aussi sur la conformité des procédés, constituants, matériaux et constructions correspondants à ses recommandations [13].

Une inspection FDA constitue souvent une épreuve difficile pour les industries pharmaceutiques. Les inspecteurs de cette agence possèdent une culture différente de celle des inspecteurs français, ceci rendant la tâche encore plus difficile.

En effet, « **tout ce qui n'est pas écrit n'est pas réalisé** ».

Mais ce qui reste le plus important pour des inspecteurs de cette agence, c'est avant tout et surtout la confiance et la transparence du site inspecté. Cacher un élément d'un sujet dans le but d'échapper à l'inspecteur, peut

remettre en cause toutes les réponses apportées sur d'autres sujets et la crédibilité de ceux qui les présentent.

Pour la FDA, une entreprise qui n'a pas de problèmes, aucune anomalie, est une entreprise douteuse, qui pourrait avoir faussé des données.

La fréquence et la profondeur de l'inspection devraient être déterminées par l'obligation légale, les antécédents de conformité de l'entreprise, la technologie employée, et les caractéristiques des produits.

Quand un système est inspecté, l'inspection de ce système peut être considérée comme applicable à tous les produits qui l'utilisent [14].

Les inspecteurs doivent sélectionner un type de produit et en nombre suffisant pour réaliser la couverture du système.

La sélection des produits devraient être prise pour que la couverture soit représentative des capacités globales de l'entreprise à fabriquer au sein des cGMP (Current Good Manufacturing Practices)

Cependant la FDA n'a aucune autorité légale sur les firmes étrangères. Elle peut refuser d'agréer le site de production, d'interdire l'importation sur le territoire américain et de suspendre une NDA (New Drug Application) ou une ANDA (Abbreviated New Drug Application).

Suite à une inspection FDA, les inspecteurs émettent un formulaire de synthèse finale appelé « 483 form ».

Le site fournit des réponses orales puis écrites avec des commentaires et des engagements. Tout engagement doit être respecté et prouvé lors d'une prochaine inspection FDA.

Dans le système américain, les documents administratifs émis par la FDA de type « Warning letter » ou « Untitled letter » sont accessibles au public.

1.2.2.2 Autres autorités étrangères

Chaque pays possède sa propre autorité de santé, par exemple :

- **KFDA : Korea Food and Drug Administration**

C'est l'agence de santé réglementaire des autorités Coréennes. Elle est créée en 1996 et promue au rang d' « administration » en 1998.

- **Autorité de Santé du Japon :**

L'autorité de santé japonaise a la particularité d'accentuer son inspection sur l'aspect et la qualité visuelle des produits plus que sur le contenu et la qualité de ses composants.

Le site peut être amené à adapter spécifiquement des lignes de production et de conditionnement pour les produits à destination du territoire japonais.

Ceci se manifeste de même pendant l'inspection, sur l'importance de la qualité des rapports entre l'inspecteur et le responsable des inspections sur le site.

- **Et autres :** Notamment, les autorités Chinoises, Brésiliennes, Canadiennes, etc.

1.3 Missions effectuées

Ma participation active dans les différentes inspections m'a permis de comprendre la pression que subit une entreprise qui exporte 80 % de sa production vers le monde entier, donc inspectée par les autorités de santé de plusieurs pays.

Il faut rappeler que le site est confronté à 10 à 15 inspections et audits par an, représentant un total en moyenne de 50 jours d'inspections par an.

En plus de ma participation aux inspections réglementaires, j'ai suivi dans un premier temps le responsable des auto-inspections lors d'une auto-inspection dans un bâtiment de production, et, dans un second temps, j'ai accompagné le responsable de l'inspection readiness lors de sa mission dans un bâtiment de production également.

1.3.1 Participation aux inspections réglementaires : Backroomer et runner

Toute la subtilité de la réussite d'une inspection réside dans une bonne préparation préalable, dans la patience pour la gestion de la pression, dans la participation effective de toutes les personnes des services concernés et dans la confiance dans les relations au sein de l'équipe.

Faisant partie de l'équipe d'inspection, j'ai été sollicité pour participer activement en tant que backroomer et runner dans 2 audits et 3 inspections sur le site:

- 1 audit GQA (organisme auditeur extérieur) : Runner
- 1 audit GQA (Sanofi Aventis) : Runner
- 1 inspection AFSSAPS : Backroomer
- 1 inspection mock FDA : Runner / Backroomer
- 1 inspection des autorités coréennes (KFDA) : Backroomer

Pendant la première inspection, ma fonction a été d'assister le backroomer en place et d'observer les différents rôles des acteurs lors de l'inspection.

L'inspection se déroule dans le calme et l'organisation les plus poussés. Il s'agit d'être à l'écoute active de ses collaborateurs et ses subordonnés, et de gérer ses priorités et celles des inspecteurs afin que la logistique de l'inspection permette une fluidité des sujets présentés avec la participation du personnel.

Au fur et à mesure des inspections, mon rôle en tant que backroomer a été concrètement de :

- réceptionner les demandes des inspecteurs ramenées par le runner
 - de veiller à la continuité des sujets à présenter devant les inspecteurs
 - de contacter les personnes concernées et leur transmettre la demande précise
 - d'organiser l'intervention des personnes et de s'assurer de leur passage en coach room lorsque celle-ci est prévue
 - de renseigner le leader directement, ou via le runner si ce dernier est prévu, sur la situation morale et physique de la backroom
 - de ranger les documents à présenter aux inspecteurs, conserver une copie de tous les documents présentés pour les archives et remettre les documents aux différents responsables à la fin de l'inspection
- ➔ Dans le rôle de backroomer, il faut savoir à tout moment définir les priorités et savoir doser l'urgence des différentes situations afin de pouvoir prendre la meilleure décision, dans le plus bref délai.

Pendant un audit GQA et une mock inspection FDA notamment, mon rôle de runner a été de :

- faire le lien de communication entre la salle d'inspection et la backroom
 - suivre le fil de la discussion en anglais entre l'inspecteur, le leader et la personne qui présente le sujet
 - prendre note de la demande faite par l'inspecteur, comprendre la raison de cette demande, et la transmettre au backroomer en lui indiquant la personne à contacter
 - rapporter au leader les informations données par le backroomer et lui transmettre une vision précise des conditions actuelles de la backroom
 - informer le leader sur les sujets prêts à être présentés et sur leur criticité
- ➔ Dans le rôle de runner, il faut être constamment à l'écoute active, et savoir être précis et concis dans la transmission des messages de la salle d'inspection à la backroom et vice-versa.

Lors d'une inspection, nous œuvrons tous pour le même objectif : celui de passer l'inspection avec le moindre d'observations possibles.

Dans la réalisation de cette tâche, le rôle d'une personne n'est guère plus important que celui d'une autre personne.

Nous pouvons comparer l'équipe d'inspection à des musiciens orchestrés par un chef d'orchestre, représenté par le responsable des inspections.

Il aurait suffi qu'un seul musicien soit mauvais et joue des notes erronées, pour que la musique jouée par la totalité des musiciens ne soit pas harmonieuse.

De même, si tous les musiciens présents sont d'un niveau excellent, mais que le responsable des inspections ne soit pas un bon chef d'orchestre, les notes seront bien jouées, mais tous les musiciens joueront hors rythme.

Donc, toute personne impliquée dans une inspection constitue une maille importante dans la réalisation de cette inspection. Si une maille se casse, l'inspection se déroule mal.

1.3.2 Préparation des briefing packages pour l'inspection FDA 2012

Les briefing packages constituent les envois correspondant aux engagements émis par le site suite aux observations des inspections réglementaires.

Le site se prépare pour l'inspection FDA prévue au second semestre 2012.

C'est dans cette élan qu'une inspection FDA à blanc (mock inspection) a été prévue et dans laquelle ma seconde mission s'est inscrite.

Cette mission à donc consister à préparer les « briefing packages » correspondants aux envois émis par le site en réponse aux observations de la précédente inspection FDA 2010.

Ces envois ont été réalisés mensuellement à destination de la FDA. Ma mission a été de regrouper les envois par observation et non par mois.

A travers cette mission, j'ai remarqué qu'il était crucial que les opérationnels traitent les observations émises par les autorités réglementaires suites aux audits ou inspections, et ceci parfois en urgence.

Malgré que la priorité des établissements, comme toute entreprise, se focalise essentiellement dans la nécessité de produire pour réaliser un chiffre d'affaire conséquent, les autorités demandent aux industriels de produire un produit de santé avec la qualité requise en respectant les réglementations en vigueur.

Le site doit donc respecter ses engagements dans les délais impartis. Dans le cas échéant, le site doit présenter une explication plausible pour obtenir un délai supplémentaire.

2 Les auto-inspections

2.1 Introduction

L'auto-inspection est un moyen fondamental pour maintenir, promouvoir et gérer l'assurance qualité. Elle permet d'évaluer la conformité avec les directives, procédures et réglementations applicables et mettre en place des actions correctives en cas d'écart.

De même, elle permet de s'assurer que le système qualité en place permet d'obtenir un produit sans risque pour le client et lui proposer par conséquent des pistes d'améliorations continues.

Le but principal d'une auto-inspection est de proposer des axes d'amélioration pour les services et de définir un plan d'actions en amont des inspections réglementaires.

Il est donc essentiel qu'une relation de confiance et de transparence s'installe entre l'équipe d'auto-inspection et l'audité.

De plus, l'auto-inspection cible directement un service défini et plus particulièrement certaines activités de ce service. Elle permet donc d'évaluer la conformité d'un service de façon précise et détaillée.

Vu le nombre important de services et donc d'activités, il est impossible au service des auto-inspections de procéder à l'auto-inspection de toutes les activités de tous les services du site au cours d'une année.

D'où l'importance de compléter ce processus d'auto-inspection avec un autre processus, celui de l'inspection readiness, qui permet d'évaluer d'une façon globale la conformité d'un service, et donc, d'obtenir une évaluation générale de la conformité de tous les services du site.

2.2 Equipes d'auto-inspection

D'après le chapitre 9 des BPF (2009), les auto-inspections doivent être conduites « de façon indépendante et approfondie, par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles » [4].

En pratique, l'audit est mené par un responsable d'audit qui peut être un auditeur interne qualifié ou le responsable des auto-inspections.

De même, d'autres auditeurs internes peuvent se joindre à l'audit, et si nécessaire un candide, dans le but d'apporter son expertise technique dans un sujet précis.

2.3 Domaines d'application et types d'auto-inspections

L'auto-inspection concerne tout département ou secteur d'activités susceptible d'avoir un impact sur la qualité, la pureté, l'innocuité et l'efficacité des produits ou les services délivrés par une industrie.

La liste non exhaustive des secteurs auto-inspectés sont :

- Opérations Industrielles (OI)
- Opérations Qualité Site (SQO)
- Systèmes d'information
- Achats
- Services Techniques et autres fonctions support site
- Responsabilité Pharmaceutique

Il existe différents types d'auto-inspections réalisables sur un site

[15] :

- Auto-inspection pour cause :

Auto-inspection déclenchée suite à toute anomalie ou non-conformité justifiant une investigation par la technique d'audit.

- Auto-inspection de démarrage :

Auto-inspection déclenchée avant le démarrage d'un nouveau bâtiment, de nouveaux locaux, d'une nouvelle campagne de production ou suite à une maîtrise de modification.

- Auto-inspection à thème :

Auto-inspection qui permet d'auditer un thème spécifique tel que la formation du personnel, la préparation du matériel, le nettoyage des locaux, etc.

- Auto-inspection de conformité réglementaire :

Auto-inspection d'ordre général portant sur la conformité d'un service ou secteur aux recommandations des BPF.

2.4 Responsabilités

Dans le processus d'une auto-inspection, les acteurs concernés sont soumis à différentes responsabilités.

2.4.1 Responsable des Auto-Inspections (RAI)

- Définit un programme d'auto-inspection annuel à l'aide de l'indice de risque
- Attribue à chaque auto-inspection du programme un responsable d'audit
- Coordonne et qualifie l'équipe d'auditeurs
- Réalise le processus d'auto-inspection
- Participe à la définition des plans d'actions suite à l'auto-inspection
- Surveille le processus d'auto-inspection et met en place des indicateurs bilans
- Alerte en cas d'observation critique

2.4.2 Responsable d'audit

- Participe à l'élaboration du programme d'auto-inspection
- Prépare et réalise l'auto-inspection
- Propose son aide à l'audit pour l'élaboration du plan d'actions

2.4.3 Audité

- S'assure de la disponibilité des personnes et des systèmes audités
- Réalise une analyse de la cause première pour les observations critiques et majeures
- Propose les plans d'actions nécessaires pour corriger les observations et s'assure de leur réalisation.

2.5 Programmation des auto-inspections

Un programme écrit des auto-inspections prévues est établi pour l'année par le RAI.

Ce programme doit être élaboré, finalisé puis approuvé au plus tard au mois de Janvier de l'année du programme.

En cours d'année, le programme peut être mis à jour pour intégrer de nouveaux besoins en auto-inspections ou ajuster les dates et les services audités.

Notamment des audits « pour cause » peut être ajoutés lorsque nécessaire.

Il est ensuite diffusé aux différents acteurs concernés.

L'élaboration de ce dernier est basée sur l'**Indice de Risque (IR)** qui se calcule en fonction de :

- l'activité BPF : aseptique/non aseptique
- l'historique des auto-inspections réalisées dans les services/bâtiments
- l'influence des audits externes
- le nombre d'observations reçues lors des auto-inspections, audits qualités, ou inspections réglementaires précédents (données présentes sur le système informatique TrackWise)

-
- le nombre d'anomalies créées pendant l'année précédente (données présentes sur le système informatique TrackWise)
 - le nombre de réclamations clients

La formule de calcul est présente à l'annexe 5.

En fonction de l'IR déterminé, trois niveaux de priorisation sont définis :

- $IR > 1000$ → Risque élevé → Priorité 1 → L'auto-inspection est obligatoire
- $100 < IR < 1000$ → Risque moyen → Priorité 2 → L'auto-inspection est conseillée
- $IR < 100$ → Risque faible → Priorité 3 → L'auto-inspection est facultative

Contenu du programme 2011 :

Le programme 2011 comprend au total **54 auto-inspections**, se divisant en 28 auto-inspections de priorité 1, et 26 auto-inspections de priorité 2, comportant 44 auto-inspections de type « conformité réglementaire » contre 10 auto-inspections de type « à thème ».

Les auto-inspections de priorité 2 n'ayant pas pu être réalisées en 2010 sont reportées dans le programme 2011 avec une priorité portée à 1 quel que soit le niveau de risque défini par l'analyse des risques pour le service.

2.6 Information d'auto-inspection

Environ un mois avant l'auto-inspection, le responsable d'audit et l'audité se mettent d'accord lors d'une réunion préparatoire sur :

- une date d'auto-inspection en fonction du programme annuel
- le(s) sujet(s) à auditer
- les modalités d'accès et habillage
- la durée de l'auto-inspection

Le responsable d'audit envoie ensuite une information d'audit à l'audité qui est transmise ensuite au responsable des auto-inspections.

2.7 Préparation de l'auto-inspection

Avant de réaliser l'auto-inspection, le responsable d'audit doit:

- prendre connaissance des documents et des référentiels du secteur audité
- consulter l'historique des auto-inspections, inspections et audits concernés
- établir une check-list adaptée qui lui sert de fil conducteur pendant l'auto-inspection.

(Il est recommandé d'envoyer cette check-list à l'audité avant l'auto-inspection pour lui permettre de se préparer plus efficacement)

2.8 Réalisation de l'auto-inspection

L'équipe d'auto-inspection procède par interview, étude documentaire et investigation du terrain.

L'auto-inspection ne relève que les faits observés, démontrables et en aucun cas des jugements de valeur. Les écarts constatés sont signalés à l'audité au moment de la détection.

En fin d'audit, une réunion de synthèse permet au responsable d'audit d'obtenir le consensus de l'audité sur les observations relevées et leur formulation.

2.9 Rédaction et devenir du rapport de l'auto-inspection

Le rapport d'auto-inspection est rédigé généralement après la réalisation de l'auto-inspection.

Le rapport est signé par le responsable d'audit, l'audité, le candide (ou expert technique) et toute personne présente du service audité, puis est ensuite transmis au RAI.

Les observations sont ensuite enregistrées dans le système TrackWise.

*Remarque : Les rapports d'auto-inspections sont des **documents confidentiels** appartenant à l'entreprise. Ils ne sont donc par conséquent pas diffusés à des autorités extérieures à la société lors des inspections réglementaires ou autres.*

2.10 Alerte en cas d'observations critiques

En cas de relevé d'une observation critique lors d'une auto-inspection, le responsable d'audit doit en avertir le RAI dans les meilleurs délais.

Ce dernier alerte le directeur SQO, le directeur OI, le pharmacien responsable et si nécessaire le responsable de plate-forme du service audité, au plus tard 5 jours ouvrables après la constatation de l'écart.

Le directeur SQO et le directeur OI évaluent si les opérations de production pharmaceutique peuvent être poursuivies et décident si des actions immédiates ou des actions de confinement doivent être prises pour ces observations critiques.

2.11 Etablissement du plan d'actions

Une analyse de la cause première doit être réalisée pour toutes les observations critiques ou majeures (*voire troisième partie point 1. Q5*).

L'audit dispose d'un délai d'1 mois à compter de la date de fin réelle de l'auto-inspection pour proposer un plan d'actions, et ceci avec l'aide du responsable d'audit si souhaitée.

Le plan d'actions comprend au minimum pour chaque action :

- l'intitulée et l'objet (résumé) de l'action
- le nom du responsable d'action
- la date de fin d'action

L'action est qualifiée selon deux types :

- **action corrective** : action mise en œuvre pour stabiliser, remédier ou corriger un défaut ou une déviation
- **action préventive (systémique)** : action mise en œuvre pour corriger les causes premières d'un défaut ou d'une déviation afin d'éviter qu'il ou elle ne se reproduise.

2.12 Revue des actions correctives, suivi et clôture des auto-inspections

L'audité transmet au RAI, ou à une personne désignée de l'entité SQO, le plan d'action afin d'en vérifier la pertinence par rapport à l'observation et faire compléter toute information imprécise.

Ces actions sont approuvées par le RAI et saisies dans le système TrackWise.

Le RAI, ou la personne désignée de l'entité SQO, assure le suivi de la réalisation des actions, et clôt le dossier correspondant à l'auto-inspection dans le système TrackWise lorsque toutes les actions définies sont réalisées.

En outre, des indicateurs permettant de suivre le processus d'auto-inspection sont mis en place et suivis mensuellement.

Par ailleurs, un bilan annuel est préparé par le RAI et présenté au directeur OI, au directeur SQO et au responsable de la plate-forme.

2.13 Mission effectuée : maillage des activités

Recenser toutes les activités de tous les services et bâtiments du site, appartenant aux Opérations Industrielles (OI), est une nécessité impérative pour assurer une couverture totale en termes d'auto-inspections. Ce recensement est d'autant plus important car il fait l'objet d'une demande régulière de la part des inspecteurs notamment de l'AFSSAPS.

Elle a consisté à rassembler sous forme d'un tableau (maillage) l'ensemble des activités d'un service ou bâtiment, et ceci pour tous les services et bâtiments appartenant aux Opérations Industrielles (OI) du site. Ceci a constitué la base de mon travail dans lequel j'ai introduit l'historique des auto-inspections depuis 2005.

Cette mission s'aligne sur 3 axes différents et à pour but de :

- prouver aux inspecteurs des autorités de santé que les auto-inspections couvrent la totalité des activités des services et bâtiments des OI du site.
- définir lors de la réunion entre l'auditeur et l'audité, le(s) sujet(s) du service à auditer prochainement par le service des auto-inspections.
- renseigner le service de l'inspection readiness sur les différentes activités principales des services et bâtiments pour permettre d'affiner les check-lists utilisées par ce service, plus particulièrement pour la partie « procédés ».

Aussi, dans un souci de confidentialité, je présenterai en annexe les modèles types vierges sans renseigner sur les activités des services.

A travers cette mission, nous tentons de répondre à la question :

Comment vous assurez-vous d'avoir couvert en termes d'auto-inspections toutes les activités d'un service, et donc par extension, toutes les activités de tous les services ?

Cette mission nécessite une très grande organisation temporelle et s'apparente à un projet que j'ai mené de A à Z avec l'aide de la responsable des auto-inspections.

Afin d'y parvenir, je me suis fixé de nombreux objectifs :

Objectif 1 : Evaluation de la charge

En définissant le scope des auto-inspections, **73 services** concernaient ma mission.

Afin de gérer le suivi à date de ces services, j'ai établi un tableau d'avancement qui tient compte de l'évolution de ma mission par semaine et par étape.

Ce moyen m'a permis de définir auprès de ma responsable une date de fin de mission en prenant en compte :

- des zones d'absences fixes : semaines d'alternance à l'EM Lyon, inspections et audits prévues sur le site, congés et vacances.
- des zones d'absences variables : décalages ou annulations de rendez-vous par les responsables, arrêts maladies, prise de missions temporaires.

Objectif 2 : Définition des priorités et prises de rendez-vous

Le site contient plusieurs pôles au sein des opérations industrielles.

J'ai procédé au maillage des activités des secteurs ci dessous :

SECTEURS	Nombre de services
la production des produits Vrats	17
la Mise Sous Forme Pharmaceutique	5
les laboratoires de contrôles	16
les Opérations Qualité Site	10
les services techniques	15
Manufacturing TECHNOlogies	1
la logistique	1
les services partagés	3
la responsabilité pharmaceutique	1
le service Hygiène Sécurité et Environnement	1
le service des achats	1
le service de l'approvisionnement	1
le service des expéditions	1
Total des services	73

Tableau 1 : Répartition des services dans les secteurs d'Opérations Industrielles

La priorité a été de prendre rendez-vous avec les responsables de ces 3 secteurs :

la production des produits Vrats
la Mise Sous Forme Pharmaceutique
les laboratoires de contrôles

En effet, la prise de rendez-vous avec les responsables des services de ces 3 secteurs a été le plus complexe vu leurs occupations et leurs agendas chargés.

Il a fallu prévoir des rendez-vous 1 voire 2 mois à l'avance, et la veille du rendez-vous, le responsable annulait le rendez-vous faute de temps ou à cause d'un imprévu.

Ceci consistait donc à prévoir l'impondérable.

De même, pour ces 3 secteurs, j'ai prévu que non seulement le responsable du service soit disponible pour le rendez-vous, mais aussi son représentant qualité en termes de qualité opérationnelle.

Ce qui a rendu la prise de rendez-vous un peu plus compliquée.

Une fois le rendez-vous accepté, j'ai opté pour un déplacement vers le bâtiment ou service concerné.

Objectif 3 : Préparation

Avec l'accord du responsable des auto-inspections, j'ai mis en place un modèle de tableau pour tous les maillages des activités des services.

Le modèle du tableau de maillage type se trouve en annexe 6.

Ce tableau est réalisé sur Excel et comporte 2 onglets :

-
- Le premier onglet représente une feuille Excel sur laquelle j'indique le nom du bâtiment ou du service, le code section de comptabilité auquel il s'y rattache, et les produits concernés.
 - Le second onglet constitue une feuille Excel sur laquelle se trouve le tableau pour le maillage des activités.

Ce tableau est divisé en 3 parties:

- La première partie est intitulée « activités transverses »
Elle rassemble toutes les activités qui sont en support des activités principales d'un service. *Exemple : Formation du personnel, décontamination, production d'eau ppi, etc.*
- La seconde partie est intitulée « activités principales »
Elle regroupe les activités qui représentent le cœur du métier d'un service et donc sa spécificité. *Exemple : Les différentes techniques de contrôles pour un laboratoire de contrôle, ou bien les différentes étapes de production pour un bâtiment de production, etc.*
- La dernière partie est intitulée « Autres »
C'est dans cette partie que, les auto-inspections relatives principalement à l'HSE, la sécurité générale et les autres types d'audits, sont renseignées.

Dans un but ultérieur de vouloir renseigner sur ce tableau l'historique des auto-inspections, nous avons jugé suffisant de remonter dans l'historique pour chaque service à l'année 2005.

Ensuite, et après maintes concertations, je décide de représenter les années en ordonnées et les activités en abscisses pour faciliter les filtres automatiques, qui ne peut se faire qu'en colonnes, par activités et non par années.

Une fois le tableau décidé, et avant tout rendez-vous, je consulte un logiciel qui permet d'extraire sous forme de fichier Excel les différentes étapes de productions, de contrôles et de stockage des produits.

Suite à cette extraction, je complète ces données avec les informations en interne et des éventuelles présentations des services

Muni de ce résultat, je procède au rendez-vous afin de renforcer les informations sur les activités principales du service en question et de s'informer des activités transverses qui y ont lieu.

Objectif 4 : Approbation et signalement au service de l'inspection readiness

Une fois ces informations retenues, je transmets par mail au responsable du service et à son représentant qualité pour approbation le tableau rempli, constituant le maillage des activités de leur service.

Grâce au réseau électronique interne, le responsable de l'inspection readiness peut consulter à tout instant mon tableau d'avancement.

M'efforçant de mettre à jour mon tableau d'avancement, le responsable de l'inspection readiness est en mesure de savoir, en temps réel, quel service a son maillage approuvé et réalisé.

Il va ensuite rechercher ce maillage dans le fichier correspondant, toujours présent en réseau, et alimente la check-list concernant ce service avec la partie « activités principales » qui correspond à la section « Procédés » dans sa check-list.

Objectif 5 : Remplissage de l'historique

Suite à l'approbation du responsable ou de son représentant qualité, je consulte le fichier concernant l'historique des auto-inspections sur le site, et je sélectionne les auto-inspections relatives à un service donné.

Un modèle vierge du fichier des historiques des auto-inspections est présenté en annexe 7.

Connaissant les numéros des rapports d'auto-inspections pour ce service, je consulte sur la base d'exploitation TrackWise les rapports en question.

Suite à cela, connaissant les activités auditées, je marque le numéro du dossier dans le tableau de maillage du service, plus précisément dans la case correspondante à l'activité et à l'année en question.

La validation finale du maillage avec l'historique des auto-inspections est réalisée par la responsable des auto-inspections.

Conclusion

Ce tableau répond bien au cahier des charges initial qui est de pouvoir savoir pour une activité donnée, par exemple :

- dans quel service se trouve-t-elle ?
- combien de fois a-t-elle été auto-inspectée ?
- quand a-t-elle été auto-inspectée ?
- quel est le numéro du dossier PR d'auto-inspection concerné ?

Au fur et à mesure que le service des auto-inspections audite les activités qui n'ont pas été inspectées jusqu'à lors, le responsable des auto-inspections est en pouvoir de répondre à la question initialement posée.

Proposition :

Me rendant compte des similitudes d'activités transverses pour les bâtiments ou services appartenant au même secteur, j'ai décidé de créer un système dans lequel il est possible de consulter la fréquence des auto-inspections non plus pour toutes les activités d'un service, mais pour une activité commune à plusieurs services.

Ceci a été réalisé avec succès avec l'aide d'un représentant qualité dans un bâtiment de production, et suite à ma formation antérieure en Tableaux Croisés Dynamiques.

L'aide de ce collègue a été précieuse pour la détermination de certains liens et formules sur Excel.

Ce fichier vierge est présenté en annexe 8.

Grâce à ce système, un fichier Excel regroupe et synthétise toutes les données de tous les fichiers des services appartenant à un même secteur.

J'ai choisis d'appliquer ce système aux 3 secteurs les plus homogènes et les plus critiques :

la production des produits Vrac
la Mise Sous Forme Pharmaceutique
les laboratoires de contrôles

Ce système est mis à jour automatiquement en cas de nouvelles saisies dans les maillages.

Ensuite afin de représenter graphiquement ces résultats, une matrice récapitulative a été créée qui permet de générer des graphiques pouvant renseigner sur :

- Le nombre d'auto-inspections par bâtiment et par année, et leurs numéros de dossier
- Le nombre d'auto-inspections par activités et par année, et leurs numéros de dossier
- Le nombre d'auto-inspections par activités et par bâtiments et par année, et leurs numéros de dossier
- Le nombre d'auto-inspections par bâtiments et par activités et par année, et leurs numéros de dossier

Enfin, j'ai créé une fiche explicative en onglet de ce fichier, qui renseigne sur :

- le but de la création de ce fichier
- les données générées par la matrice et par les tableaux croisés dynamiques
- le fonctionnement des formules et des liens, et donc le rétablissement des liens en cas de rajout d'un service, suppression ou déplacement d'un fichier de maillage.
- l'utilité du témoin qui indique l'année en cours automatiquement sur la matrice

Le fichier s'ouvre automatiquement en « Lecture Seule », et la responsable des auto-inspections peut décider de rendre l'accès de ce fichier restreint en y ajoutant un mot de passe.

Aussi, dans la conception du fichier, j'ai prévu un rajout initial de données jusqu'à l'année 2019 incluse, et, pour un nombre de dossiers à 7 chiffres (actuellement à 6 chiffres) donc dix fois plus conséquent.

Cette proposition a été acceptée et encouragée par mon maître d'apprentissage.

La présentation des modalités de ce fichier a été faite auprès du responsable des auto-inspections dans le but de lui faciliter la mise en main pratique après mon départ du service.

3 L'inspection readiness

3.1 Processus d'inspection readiness

Le principe général est de déployer dans les secteurs une **structure permanente de surveillance** des systèmes.

Un des effets attendu de cette organisation est d'optimiser les étapes de préparation de l'inspection elle-même qui ne pourront se focaliser que sur l'évènement en tant que tel.

Elle concerne tout procédé, produit et secteur soumis à une inspection réglementaire.

Ce type d'inspection permet d'obtenir une évaluation globale de la conformité des services du site. Cependant, cette évaluation est réalisée par le responsable du service lui-même, et demeure donc assez subjective.

Ce processus n'est donc pas auto-suffisant, et c'est pour cette raison qu'il est nécessaire et judicieux de combiner les résultats de ce processus avec ceux du processus des auto-inspections.

L'inspection readiness comporte plusieurs missions principales qui consistent à :

- Analyser les secteurs, processus et produits :

En premier lieu, le responsable de l'inspection readiness utilise une check-list générique d'inspection readiness.

Cette liste est élaborée à partir du modèle d'inspection à 6 systèmes (Systèmes qualités, locaux & équipements, matières, production, conditionnement, laboratoires de contrôle) défini par la FDA.

Enfin, l'identification de tous les éléments applicables au secteur, produit ou processus est indispensable

- Vérifier le statut de chaque élément :

Lors d'un entretien avec un service ou bâtiment, le responsable de l'inspection readiness attribue à chaque élément la personne ou le service responsable d'en vérifier le niveau de conformité.

Le responsable de chaque service marque sur la check-list en Vert si chaque activité est conforme et en Rouge dans le cas contraire.

Ces rapports ne sont pas montrables lors d'une inspection réglementaire.

- Assurer le suivi du plan d'action d'inspection readiness :

Ceci est réalisable grâce à des points réguliers entre le responsable de l'inspection readiness et les responsables des services concernés

- Réinitialisation tous les ans de la méthodologie et de la mise à jour de la check-list :

Ceci est réalisable grâce aux précédents rapports d'inspections réglementaires sur le site.

3.2 Mission effectuée : standardisation des check-lists

L'objet de cette mission a été de rendre compatible la check-list utilisée par le service de l'inspection readiness Sanofi Pasteur Marcy l'Etoile par rapport à la check-list globale utilisée par Sanofi Aventis.

Le responsable utilise une check-list générale pour tous les services et bâtiments couverts par l'inspection readiness.

Le but de ma mission a été de générer des check-lists spécifiques à chacun des services/bâtiments.

Pendant cet exercice, nous avons reçu une demande du groupe Aventis nous demandant de modeler notre propre check-list (code : CLSP) avec la leur (code : CLG).

Ces deux types check-lists présentent de nombreuses différences, présentées sous forme d'un tableau comparatif :

Critères	Check-list Sanofi Pasteur	Check-list Sanofi Aventis
Type d'évaluation de la conformité	Qualitative	Quantitative
Normes utilisées	Code couleur (vert-orange-rouge)	Pourcentages (0-20-40-60-80-100)
Mode d'approche sur les activités de Sanofi Pasteur	Précis	Global
Regroupement des activités par	Service	Sections
Langue de rédaction	Français	Anglais

Tableau 2: Comparaison des deux types de check-lists d'inspection readiness

Cette mission, qui a but d'homogénéiser ces deux types de check-lists, m'a été attribuée et pour se faire, plusieurs objectifs étaient à atteindre :



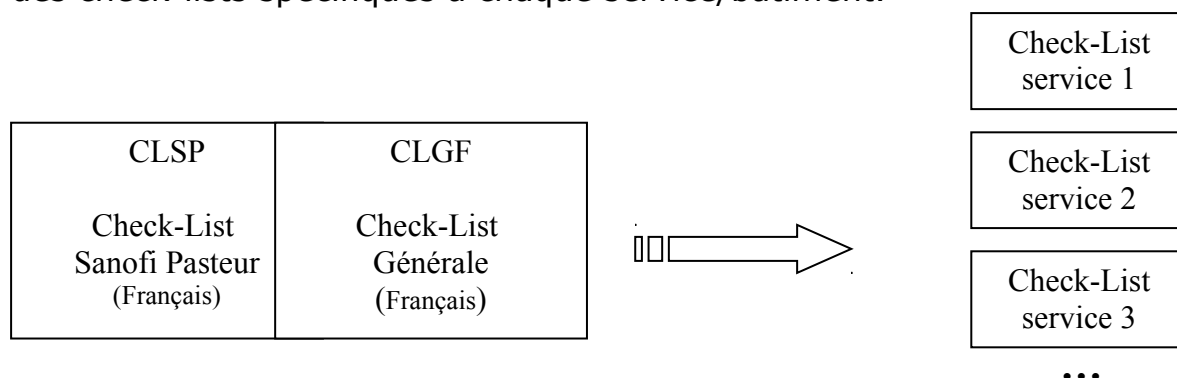
Objectif 1 : Traduction Anglais - Français

Dans un premier temps, comme la CLG était rédigé en anglais, j'ai effectué la traduction en français (CLG→CLGF).



Objectif 2 : Homogénéisation

Dans un second temps, j'ai donc procédé à une « union » des deux check-lists CLSP et CLGF en maintenant la forme de la CLG et en créant des check-lists spécifiques à chaque service/bâtiment.



L'inspection readiness couvre actuellement **32 services/bâtiments**, incluant le service SQO, par conséquent j'ai mis au point 32 check-lists spécifiques à ces services/bâtiments.

Objectif 3 : Spécifications

Afin d'affiner les check-lists, les parties « procédés » des check-lists, qui traitent des process spécifiques à chaque service de production ou de contrôle qualité, ont pu être complétées par le « maillage des activités » recueillies lors de ma mission relative au processus d'auto-inspection.

La disponibilité du responsable de l'inspection readiness a été une aide et un atout majeur pendant cette mission, et ceci grâce à des points réguliers hebdomadaires.

Le modèle type d'une check-list avec la partie « procédés » est en annexe 9.

Conclusion :

En pratique au sein du service des inspections, le responsable de l'inspection readiness doit savoir continuellement adapter ses check-lists en fonction de l'évolution des réglementations et des activités du site.

L'inspection readiness a pour objectif de conférer une vision globale de l'évaluation de la conformité du site.

Cependant, cette évaluation possède une part importante de subjectivité, car ce sont les responsables des services qui s'auto-évaluent.

Il est donc nécessaire d'associer ce processus au processus d'auto-inspection qui est plus précis dans l'évaluation de la réelle conformité d'une activité dans un service donné.

Aussi, il est important de ne pas accroître l'aspect global de l'inspection readiness pour le maintien d'une certaine crédibilité, et à l'inverse, il est important de ne pas rendre l'inspection readiness très pointilleuse pour ne pas interférer avec le processus d'auto-inspection.

L'auto-inspection et l'inspection readiness sont des processus qui permettent d'évaluer la conformité d'un site en amont des inspections réglementaires. L'AFSSAPS est l'agence chargée du contrôle et de l'inspection des produits de santé commercialisés sur le territoire français.

Dans cette dernière partie, et après la présentation de l'AFSSAPS et de son organisation, le bilan 2010 de cette agence sera étudié et ses perspectives seront décrites.

QUATRIEME PARTIE : AFSSAPS

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé est créée par la loi du 1^{er} juillet 1998. Elle s'inscrit dans le dispositif de santé publique et met son expertise au service de la santé publique. Elle est chargée d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé.

Outre sa participation en tant que membre de droit aux travaux du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), elle interagit avec de nombreux acteurs de la santé publique sous la tutelle de la Direction Générale de la Santé (DGS):

- ABM :	Agence de la BioMédecine
- ANSES :	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
- EFS :	Etablissement Français du Sang
- EPRUS :	Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires
- INCA :	Institut National du CANCER
- INPES :	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
- INVS :	INstitut de Veille Sanitaire
- IRSN :	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

Tableau 3: La place de l'AFSSAPS dans le dispositif de santé publique

Elle contribue ainsi par ses diverses formes d'intervention à ce que les risques inhérents à chaque produit puissent être identifiés, analysés et maîtrisés dans toute la mesure du possible.

Cible de nombreuses critiques suite à l'affaire Médiator®, l'AFSSAPS tente de rétablir la confiance dans le médicament et dans le système de sécurité sanitaire associé, et placer le patient au cœur des missions de l'AFSSAPS.

L'AFSSAPS est une agence d'expertise dont la compétence s'applique :

- aux médicaments
- aux Matières Premières (MP)
- aux Dispositifs Médicaux (DM)
- aux Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV)
- aux produits biologiques d'origine humaine (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, produits de thérapies génique et cellulaire)
- aux produits thérapeutiques annexes : solutions de conservation des greffes
- aux produits cosmétiques
- aux produits de tatouage

Afin de répondre à quelques éléments soulevés lors de la rédaction de cette thèse, j'ai eu l'opportunité de pouvoir poser 6 questions à M. Marc STOTLZ, directeur de la Direction de l'Inspection et des Etablissements à l'AFSSAPS, lors d'un entretien téléphonique tenu le 04 novembre 2011.

Les questions posées seront identifiées par la lettre Q (Q1, Q2, Q3, Q4, Q5, Q6) dans la suite de cette thèse :

-
- Q1: Quelles sont les particularités de l'inspection des établissements producteurs de vaccins ? page 98
 - Q2: Dans les indicateurs d'activités 2010, à la page 60, il est indiqué que l'AFSSAPS a réalisée 31 mises en demeure en 2009 contre seulement 11 mises en demeure en 2010.
A quoi est due cette différence ? page 107
 - Q3: Quelles sont les nouvelles perspectives en termes d'inspection des médicaments, envisagés par l'AFSSAPS et plus particulièrement par la DIE pour les années à venir ? page 109
 - Q4: Sur les 896 inspections réalisées en 2010, 85 d'entre elles ont été effectuées à l'étranger. Comment vous assurez-vous d'avoir couvert, en termes d'inspections, la totalité des sites producteurs de matières premières et de produits finis à l'étranger ? page 114
 - Q5: Dans le rapport d'activités 2010 [16], page 69, dans les actions de coopérations de l'AFSSAPS à l'international, l'AFSSAPS a réalisé au Liban une mission exploratoire sur les dispositifs médicaux et les génériques.
La convention a-t-elle été finalisée ? page 116
 - Q6: Est-ce que la DIE a été impactée, de près ou de loin, par l'affaire Mediator® ? page 117

Les réponses apportées par M.STOLTZ seront identifiées par la lettre R (R1, R2, R3, R4, R5, R6).

1 Les différentes missions

L'AFSSAPS est chargé de plusieurs missions :

- Celle d'autoriser la mise sur le marché des médicaments et des produits biologiques. Ceci dans le souci constant d'une efficacité vis-à-vis du patient en évaluant le rapport bénéfice/risque via le dispositif de pharmacovigilance et de mise à jour des référentiels réglementaires tels que les BPF (dernière mise à jour juillet 2011 11^{ème} édition, version 8bis).

Cependant l'AFSSAPS n'intervient pas dans le processus d'autorisation des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV), des produits cosmétiques mais la réglementation impose aux fabricants de garantir l'absence de risque de leur produit.

- Celle d'assurer une vigilance sanitaire permettant de surveiller l'apparition d'effets indésirables liés aux produits de santé après leur mise sur le marché dans le but d'éviter qu'ils ne se reproduisent.

En effet, pour chaque nouveau médicament, l'AFSSAPS étudie en détail les indications, les effets indésirables et les posologies thérapeutiques proposées. Aussi, elle examine l'ensemble des qualités chimiques et microbiologiques de la substance active et du produit fini. Pour se faire, l'AFSSAPS s'appuie sur l'ensemble de son expertise interne et externe.

Au moment de l'autorisation sur le marché d'un médicament, l'évaluation se fonde sur des résultats d'études cliniques. Cependant, des risques absents lors de l'obtention de l'autorisation peuvent se révéler durant la vie d'un médicament, et ceci majoritairement à cause des essais cliniques qui font appel à une population restreinte.

C'est sur ce point que se pose l'importance d'établir un rapport bénéfice/risque à travers des données disponibles et rapportée tout au long de la vie du médicament, par exemple de nouvelles études pharmaceutiques, pharmaco-épidémiologiques ou pharmacologiques. Ce rapport prend compte aussi de l'apparition de nouvelles options thérapeutiques.

Ce qui explique alors que le rapport bénéfice/risque d'un médicament puisse lui-même évoluer en cours de vie.

Au total, l'Afssaps a la charge de 8 vigilances différentes :

- la **pharmacovigilance** (médicaments et produits à usage humain)
- l'**hémovigilance** (produits sanguins labiles)
- la **matérovigilance** (dispositifs médicaux)
- la **réactovigilance** (dispositifs médicaux de diagnostic in vitro)
- la **pharmacodépendance** (stupéfiants et psychotropes)
- la **biovigilance** (organes, tissus, cellules et les produits thérapeutiques annexes)
- la **cosmétovigilance** (produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle)
- la **vigilance des produits de tatouage**

-
- Celle de réaliser des contrôles sur des lots de produits déjà présents sur le marché et sélectionnés au hasard par l'AFSSAPS.

Ces contrôles complètent l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque et apportent une expertise scientifique et technique sur la qualité des médicaments et sur leur sécurité d'emploi. Ils sont effectués dans 3 laboratoires de contrôle nationaux : Lyon, Montpellier et Saint-Denis.

Dans ce domaine, l'AFSSAPS exerce trois missions principales :

- La réalisation de contrôles en laboratoire
- Le développement de méthodes alternatives de contrôle
- La contribution à l'élaboration des Pharmacopées française et européenne

Ces activités se déroulent dans des contextes programmés ou dans des conditions d'urgence d'origines multiples (saisies, requêtes judiciaires, incidents et accidents).

Les activités programmées correspondent, soit à des programmes:

- Annuels nationaux établis en interne ou en collaboration avec des partenaires externes : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires (EPRuS)
- Européens de libération de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, de surveillance de marché des médicaments

-
- Celle d'informer les professionnels de santé sur les bonnes pratiques de prescription et d'administration des produits de santé. Aussi, elle guide le comportement de bon usage des produits de santé et contrôle la diffusion des publicités destinées au patient lui permettant au mieux de gérer son automédication dans le cadre des produits de prescription médicale facultative.

 - Celle d'inspecter l'ensemble des produits de santé relevant de sa compétence tant au niveau national qu'au niveau international selon les réglementations en vigueur.
Le cas échéant, elle peut être amenée à la prise de mesures de rappel d'un ou plusieurs lots de produit et à la diffusion de messages d'alerte.

Dans le cadre particulier du vaccin, l'AFSSAPS assure 3 actions :

- ➔ L'évaluation de la sécurité d'emploi des vaccins avant leur mise sur le marché et tout au long de leur vie
- ➔ Le contrôle de chaque lot avant commercialisation sur le marché français ou européen
- ➔ L'inspection des sites de production

Avant la mise sur le marché européen par un fabricant, chaque lot de vaccins doit être libéré par une autorité nationale, rôle exercé en France par l'AFSSAPS.

La France est le premier pays en Europe sollicité par les fabricants de vaccins pour la libération de lots. En effet dans ce domaine, l'AFSSAPS est responsable de 35 et 40 % de la totalité des lots libérés en Europe, et environ 50 % des lots libérés en France [16].

L'AFSSAPS, grâce à son activité de libération, dispose de suivis de tendances pour chaque vaccin en termes de qualité des procédés de fabrication. Ceci permet de réagir dans des délais rapides en cas de défaut de qualité avant même la détection de non-conformités.

Outre les données que fournissent les fabricants, ces données permettent de :

- Mieux appréhender le niveau de risque réel
- Définir rapidement des stratégies d'investigation notamment des paramètres complémentaires pertinents à contrôler
- Fournir à posteriori des informations logistiques sur le nombre de doses ayant circulé en France et dans les autres pays d'Europe
- Transmettre les informations et investigations en cours dans ces autres pays

Enfin, la compétence des experts internes, qui travaillent sur les différentes familles de vaccins dans les laboratoires de contrôle de l'AFSSAPS, permet d'assurer le suivi des critères de qualité, d'efficacité et de sécurité des vaccins.

Ils sont également sollicités régulièrement pour l'évaluation des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) de vaccins (nouvelle demande ou modification) pour lesquels ils assurent ou assureront la libération.

Vu ce nombre important de missions à mener, et les nombreux produits de santé à surveiller, comment l'AFSSAPS s'organise-t-elle ?

2 Les instances

L'AFSSAPS comporte près de 1000 professionnels auxquels s'ajoutent près de 2000 experts dont 1500 interviennent dans des commissions et groupes de travail. Elle est dirigée par Dominique MARANINCHI avec un budget de fonctionnement de 117,7 millions d'euros pour 2010.

Dans le but d'apporter son expertise dans ses différentes activités, l'AFSSAPS répartit ses experts dans 3 instances:

- Le conseil d'administration :

Présidé par le Pr. François CHOLLET, le conseil d'administration oriente la politique générale de l'agence.

Il délibère sur l'organisation générale de l'établissement ainsi que son règlement intérieur et se prononce sur le budget de l'Agence.

Il se compose de 9 membres de droit représentant l'Etat, 6 personnalités qualifiées et 3 représentants du personnel.

- Le conseil scientifique :

Présidé par Alain GRIMFELD, le conseil scientifique assiste le président du conseil d'administration et le directeur général de l'AFSSAPS dans leurs fonctions et veille à la cohérence de la politique scientifique de l'Agence.

De même, il rend des avis sur la politique d'études de l'AFSSAPS.

Il est composé de 12 membres de droit représentant l'Etat, 11 personnalités qualifiées choisies en raison de leur domaine de compétence et 5 représentants de l'Ordre des médecins, de l'Ordre des pharmaciens, de l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) et du CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique).

- Commissions et groupes de travail :

Ces commissions et groupes apportent une expertise indépendante, une assistance technique et un jugement professionnel, médical et scientifique, dans le processus de prise de décision. Elles jouent un rôle essentiel dans les activités d'évaluation, de surveillance et d'information liées à l'utilisation de ces produits.

C'est dans cette dernière instance que se trouve la Direction de l'inspection et des Etablissements (DIE) chargée de l'inspection des produits de santé commercialisés en France.

L'organigramme des différentes instances de l'AFSSAPS est présenté dans l'annexe 10.

3 Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE)

Dirigée par Marc STOLTZ, la direction de l'inspection et des établissements est chargée de l'activité d'inspection pour l'ensemble des produits de santé ainsi que pour les essais cliniques et non-cliniques et la pharmacovigilance.

Elle assure la gestion administrative des établissements, évalue les défauts de qualité survenus lors de la fabrication ou de la distribution des produits de santé, met en œuvre les retraits de lots ou de produits en cas de danger pour la santé publique.

Elle coordonne la lutte contre la contrefaçon et contribue à l'harmonisation des pratiques d'inspection au plan européen et international.

Elle est divisée en plusieurs départements, qui eux-mêmes sont organisés en plusieurs unités :

Département de la veille sanitaire :

- Signalement des défauts de qualité des produits de santé
- Enquêtes spéciales et contrefaçon

Département Inspection des produits pharmaceutiques et biologiques :

- Unité Inspection des médicaments biologiques
- Unité Inspection des médicaments chimiques
- Unité Inspection des matières premières
- Unité Inspection des produits issus du corps humain

Département Inspection en contrôle du marché :

- Unité Inspection des dispositifs médicaux
- Unité Inspection des cosmétiques et des tatouages
- Unité Inspection des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Département Etablissements :

-

- Unité Gestion des établissements biologiques
- Unité Gestion des établissements pharmaceutiques
- Cellule Gestion des établissements soumis à déclaration

Département Inspection des essais, de la pharmacovigilance et de la sécurité :

- Unité Inspection des essais cliniques
- Unité Inspection de la sécurité et de la pharmacovigilance
- Cellule Inspection de la sécurité et de la sûreté biologique

En cas de suspicion de danger pour la santé publique, l'AFSSAPS peut prendre des mesures temporaires et des mesures définitives vis-à-vis des produits de santé.

Pour les produits soumis à un régime d'autorisation, d'enregistrement ou de certification préalable (spécialités pharmaceutiques, médicaments homéopathiques, préparations de thérapie génique, préparations de thérapie cellulaire, tissus, préparations de thérapie cellulaire xénogénique, produits thérapeutiques annexes, produits sanguins labiles), les mesures de police sanitaire sont prévues par la réglementation propre à chaque produit.

De même, pour les produits non soumis à un régime d'autorisation, d'enregistrement ou de certification préalable, la loi institue des mesures de police sanitaire.

Ces mesures s'appliquent notamment aux préparations magistrales, officinales et hospitalières, aux matières premières à usage pharmaceutique, aux produits sanguins labiles, aux produits cosmétiques et de tatouage, aux dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, aux organes, au lait maternel...

En vue de la protection de la santé publique, l'AFSSAPS est habilitée à prendre des mesures complémentaires :

- Retrait du produit en tout lieu où il se trouve
- Destruction du produit si celle-ci constitue le seul moyen de faire cesser le danger
- Diffusion de mises en garde ou de précautions d'emploi.

Ces mesures peuvent être limitées à certains lots de fabrication.

L'AFSSAPS prend également des décisions relatives aux opérateurs en charge de la conception, de la fabrication et de la distribution des produits de santé par le biais d'autorisations, d'agréments ou d'enregistrements et peut, si nécessaire, prendre des sanctions à l'encontre de ces opérateurs s'ils manquent à leurs obligations.

Pour savoir si la méthode d'inspection est différente selon le produit de santé en vue, ma première question à M.STOLTZ, directeur de la Direction de l'Inspection et des Etablissements à l'AFSSAPS, a été la suivante :

Q1 : Quelles sont les particularités de l'inspection des établissements producteurs de vaccins ?

R1 : « *L'inspection des fabricants de vaccins est particulière parce qu'en général ce sont des gros sites qui procèdent par campagnes de fabrication.*

Donc là nous avons une approche qui est double, qui est plus caractéristique de ces sites en questions, c'est-à-dire nous procédons soit par une inspection des systèmes qui consiste à inspecter la conformité vis-à-vis des Bonnes Pratiques de Fabrications, soit par une inspection des produits qui consistent à inspecter la fabrication du produit lui-même.

Dans le cas du vaccin, le type d'inspection est essentiellement par produit. Nous inspections comment est élaboré un vaccin de A à Z.

Et puis, nous menons de temps à autres des inspections systèmes pour s'assurer du bon fonctionnement du système dans son ensemble parce que nous ne pouvons pas réaliser les deux types d'inspections sur une inspection produit.

Donc c'est ce qui caractérise notre fonctionnement, notamment si vous aviez été chez Sanofi Pasteur qui est un gros site industriel typique spécialisé dans la fabrication des vaccins »

Dans le but de connaître les différentes actions que mène l'AFFSAPS et leurs résultats concrets, le bilan de cette agence est dressé pour l'année 2010 et certains éléments sont comparés par rapport aux années précédentes.

4 Bilan

L'AFSSAPS s'est engagée dans une démarche de transparence des décisions en devenant la première agence en Europe à publier au début de l'année 2006 des comptes rendus de commissions.

En 2010, elle publie 58 comptes rendus provenant de plusieurs travaux de différentes commissions [16].

Dans la continuité d'un premier projet d'établissement sur la période 2005-2007, l'AFSSAPS établit un projet 2008-2010 dans un cadre élargi associant notamment les chefs de département à la conception du projet.

Plusieurs chantiers majeurs ont été avancés :

- La modernisation de la politique des ressources humaines et de la gestion financière
- La démarche anticipatrice et volontariste de transparence des processus d'évaluation
- L'ouverture du dialogue avec des partenaires extérieurs, par exemple : les associations des patients
- Une nouvelle stratégie d'information et de communication
- Une première démarche d'accompagnement de l'innovation
- L'instauration d'un nouveau système de management par la qualité

Dans ce cadre, 17 plans d'actions ont été nécessaires à la réalisation de ce projet.

Parmi ces plans d'actions : [16]

- 8 ont atteints les objectifs, dont 5 affichent d'ores et déjà des résultats visibles et 3 doivent encore faire l'objet d'une valorisation et d'une appropriation
- 6 appellent un prolongement
- 3 doivent être reconsidérés en un nouveau cadre dans un futur projet d'établissement

Conclusion de ce bilan :

L'AFSSAPS est une agence dynamique, en quête de la performance dans un axe d'amélioration continue. Elle a partiellement atteint ses objectifs et sera prolongée dans un 3^{ème} projet établissement dont la préparation a été déjà engagée.

Nombreuses décisions sont prises par l'AFSSAPS durant une année. Pour l'année 2010, 81950 décisions ont été prises [16] et se répartissent selon le modèle suivant :

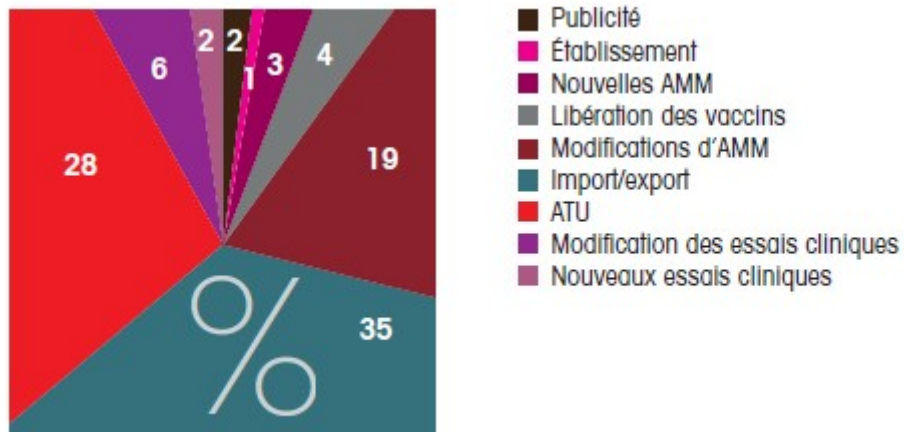


Illustration 3 : Répartition par typologie des décisions de l'AFSSAPS

Nous pouvons donc remarquer que les 3 secteurs occupants la presque totalité du nombre des décisions (82%) concernent l'import/export (35%), les ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) (28%), et enfin les modifications d'AMM (19%).

Quant aux libérations de vaccins, le pourcentage de décision n'est que de 4 % et celui des nouvelles AMM n'est que de 3 %.

Ces pourcentages sont-ils évocateurs du risque généré par un secteur ?

Si le pourcentage de décisions d'un secteur est faible, cela signifie-t-il que ce secteur n'est pas à risque ?

Malgré que le pourcentage de décisions relatif à la libération des lots ne soit que de 4%, et durant la même année 2010, 1999 lots de vaccins libérés ont été contrôlés dans les laboratoires de l'AFSSAPS [16].

De même, pour l'attribution des nouvelles AMM dont le pourcentage de décision n'est que de 3%, et durant l'année 2010, 1419 médicaments ont été autorisés et 30 refusés.

Donc, le pourcentage de décision n'est pas proportionnel à l'importance ni à la charge d'activité d'un secteur, mais expose la complexité de réalisation des missions dans un secteur donné.

Voici quelques chiffres clés du bilan d'activité de l'AFSSAPS pour l'année 2010 :

- Nombre de signalements en termes de surveillance des produits de santé en 2010 :
 - Pharmacovigilance : 52400 dont 31780 transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance (dont 18364 graves)
 - Hémovigilance : 9783
 - Matérovigilance : 9206
 - Réactovigilance 1369
 - Défauts de qualité : 1332
 - Erreurs médicamenteuses : 1168
 - Cosmétovigilance : 219
 - Biovigilance : 184

Le nombre de signalements transmis par Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV) est en constante augmentation par rapport aux années précédentes : 19528 (année 2005), 20 648 (année 2006), 20 913 (année 2007), 22 553 (année 2008) et 26 546 (année 2009) [18].

Effets CRPV (observations)	2005	2006	2007	2008	2009
Nombre total	19528	20648	20913	22553	26546
Dont effets graves	9984	10472	10842	12562	14338

Tableau 4: Nombre de signalements transmis par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance entre 2005 et 2010 [18]

Ce taux a augmenté de près de 20 % (19,72 %) de l'année 2009 à l'année 2010.

- Inspections sur le site en 2010 :
 - 896 inspections dont 85 inspections à l'étranger
 - 1200 jours de présences sur le terrain
 - 8030 certificats de conformité aux BPFs
 - 77 ouvertures d'établissements
 - 80 fermetures

	2009	2010
Inspection sur site : nombre d'inspections	838	896 dont 85 à l'étranger
Délai moyen de traitement des rapports préliminaires d'inspection	45 jours	44 jours
Délai moyen de traitement des rapports définitifs	38 jours	30 jours

Tableau 5 : Comparaison du nombre d'inspections et des délais moyens de traitement entre 2009 et 2010

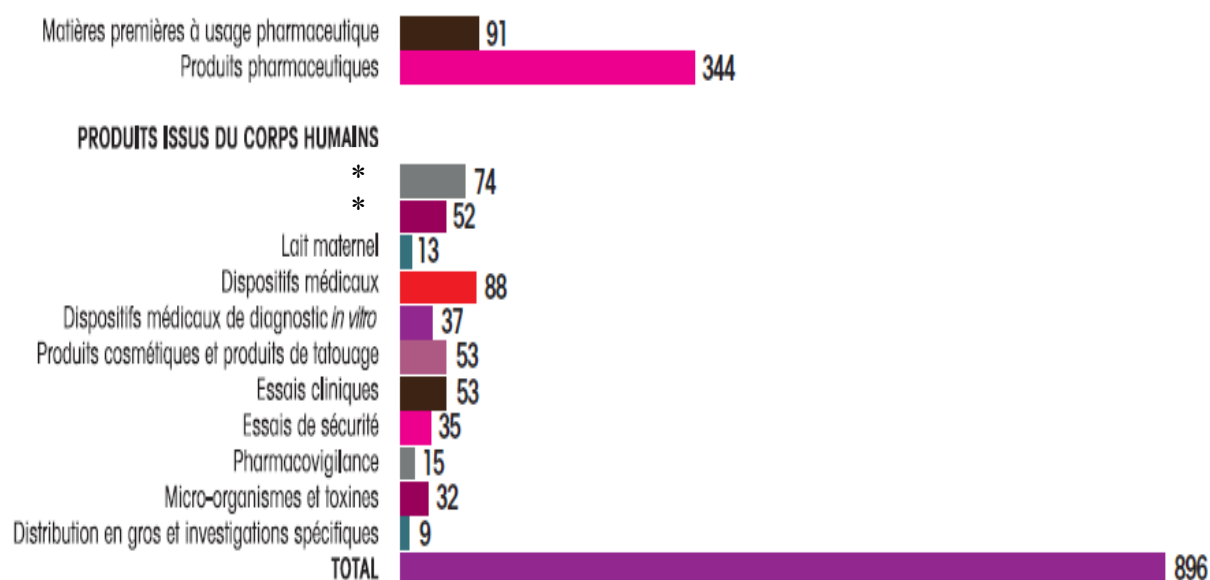
Le nombre d'inspections en 2009 a été de 838, il a donc augmenté de 7 % (6,92%) alors que le nombre d'établissement a diminué de 3.

Aussi, le délai moyen de traitement des rapports préliminaires d'inspection a diminué de 45 jours en 2009 à 44 jours en 2010.

De même, la diminution la plus significative concerne le délai moyen de traitement des rapports définitifs, qui est passé de 38 jours en 2009 à 30 jours en 2010, donc une diminution de près de 20% du délai initial (21,05%).

A noter que le nombre d'effectif permanent à l'agence a augmenté de plus de 2% (2,37%) de l'année 2009 à l'année 2010 en passant de 800 à 819 [17]. D'ailleurs, en 2010, la présence des inspecteurs à l'agence est renforcée comptant 21 pharmaciens inspecteurs de santé publique.

La répartition de ces inspections est représenté ci-dessous :



* PSL : Produit Sanguin Labile

* OTC : Over-The- Counter : médicament en vente libre sans nécessité d'ordonnance

Illustration 4: Répartition des inspections par domaine

Pour la prise de décisions concernant la mise en demeure et les décisions de suspension, elles sont respectivement de 11 et 1 pour l'année 2010, alors qu'elles étaient respectivement de 31 et 1 en 2009.

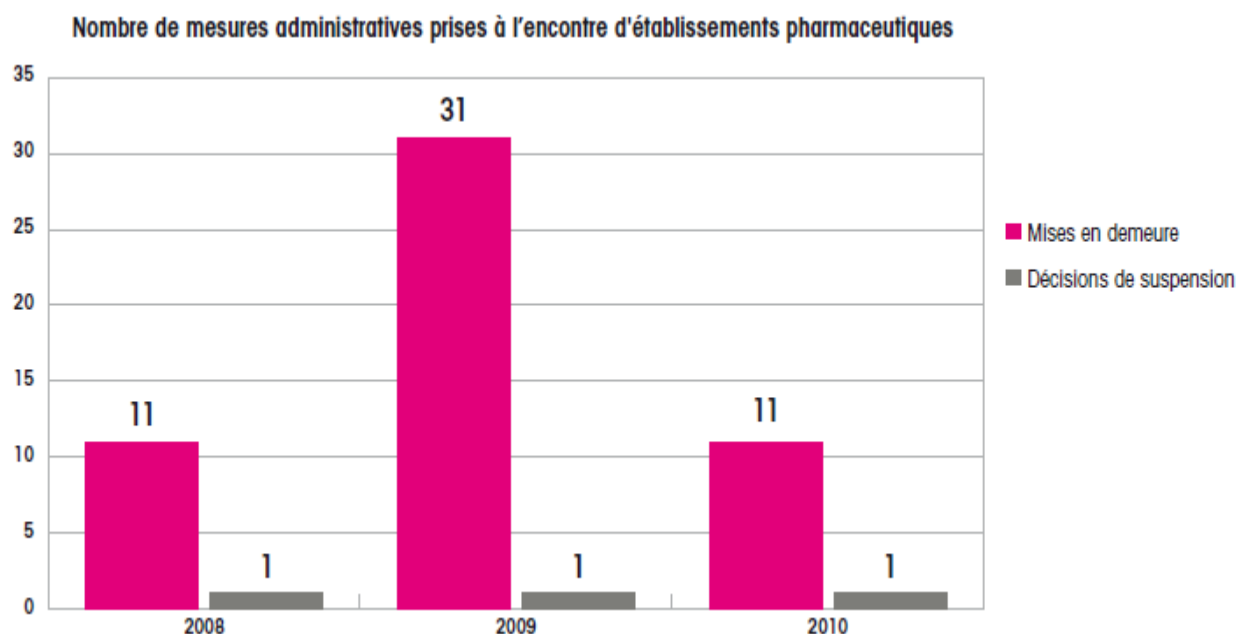


Illustration 5 : Nombre de mises en demeure et de décisions de suspension de 2008 à 2010 [18]

La mise en demeure correspond à l'obligation pour un responsable d'un site de se mettre en conformité sur des écarts précis dans un délai déterminé. Elle ne peut être levée qu'après une vérification par l'inspection de la correction des écarts, ou bien suite à la mise en place d'un plan d'actions accompagné de mesures compensatoires temporaires. A défaut, elle conduit à une suspension d'activité. Elle n'a pas vocation à être prolongée.

Pour répondre à la différence du nombre de mises en demeure réalisés entre les années 2009 et 2010 (diminution d'environ 65%), j'ai posé la question suivante à M.STOLTZ, directeur de la Direction de l'Inspection et des Etablissements à l'AFSSAPS :

Q2 : Dans les indicateurs d'activités 2010, à la page 60, il est indiqué que l'AFSSAPS a réalisée 31 mises en demeure en 2009 contre seulement 11 mises en demeure en 2010.

A quoi est due cette différence ?

R2 : *« Aujourd'hui une inspection met en évidence un certain nombre d'écarts, et dans certains cas de figures, peut conduire à mettre l'opérateur en demeure de se remettre au carré dans un délai déterminé.*

Cela est l'objectif d'une mise en demeure et si elle n'est pas respectée, nous aboutissons à une suspension d'activités temporaire ou définitive.

Concernant les chiffres, il y a eu clairement une forte activité en 2009, et en 2010 nous étions sur les suivis de mises en demeure de 2009, puisque ces mises en demeure ont quand même une certaine durée de vie.

Après, nous n'allons pas forcément inspecter tous les établissements chaque année. Ces chiffres ne dénotent pas que nous ayons changé de comportement ou d'attitude vis-à-vis des opérateurs, ceci dénote plutôt que nous ayons rencontré des situations plus ou moins difficiles d'une année à l'autre. Aussi, il faut relativiser ces chiffres et plutôt prendre une tendance sur une durée un peu plus importante »

5 Perspectives

La priorité des chantiers a été donnée au renforcement des obligations de transparence et à la rénovation des modalités de fonctionnement de la commission d'AMM.

Dans ce cadre, l'EMA a déjà permis une consultation de l'EudraGMP au public depuis février 2011. Cette base de données comprend des informations sur les autorisations de fabrication et d'importation (MIA) et les Certificats de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les sites autorisés dans l'Espace Economique Européen (EEE) et pour les fabricants inspectés dans les pays [19].

L'AFSSAPS lance un programme de révision des médicaments autorisés avant 2005, fondé sur une réévaluation du rapport bénéfice/risque. Ce programme est prévu de s'étendre à l'ensemble des médicaments sur le marché, voir même certains médicaments hors AMM.

Aussi, une vigilance particulière des inspecteurs sera effectuée sur la mise en place de la nouvelle codification datamatrix - CIP13 et de la traçabilité. En effet, codification et traçabilité s'inscrivent dans une dynamique européenne [20].

De même, l'AFSSAPS s'est engagé dans un processus d'amélioration de l'information non seulement auprès du public et des malades mais également auprès des professionnels de santé, notamment généralistes et pharmaciens qui sont au contact direct des patients.

En ce qui concerne les perspectives envisagées concernant l'inspection des médicaments, cette question a été posée à M.STOLTZ, directeur de la Direction de l'Inspection et des Etablissements à l'AFSSAPS :

Q3: Quelles sont les perspectives en termes d'inspection des médicaments, envisagées par l'AFSSAPS et plus particulièrement par la DIE pour les années à venir ?

R3 : *« Dans la notion de médicament, il y a déjà les matières premières et les produits finis. Aujourd'hui il y a plusieurs enjeux, l'enjeu essentiel est d'assurer un approvisionnement régulier et continu du territoire français pour que les patients puissent accéder au final à un traitement de qualité. Ceci constitue l'objectif final, qui est aujourd'hui challengé par un certain nombre de choses qui sont liées à la mondialisation et à ses effets qui peuvent être plus ou moins contraignants dans ce contexte-là.*

Plus en détail, aujourd'hui les sites de production sont éparpillés dans le monde entier, avec une logique globalement de concurrence relativement forte entre les groupes avec une prédilection des autorités pour faire baisser les prix des médicaments, donc une pression qui conduit finalement à rechercher à faire des économies puisqu'on est dans un domaine concurrentiel, en France plus particulièrement avec le générique.

Les implications de tout ceci, c'est que les industriels sont nécessairement obligés de faire des efforts en termes de réduction des coûts, ce qui peut conduire à des délocalisations, à réduire le nombre de sites de production ou arrêter les médicaments qui ne sont plus rentables ou les transférer à un autre exploitant.

Partant de là, pour revenir aux ruptures de l'approvisionnement, parce ce que c'est finalement la contrepartie de l'approvisionnement régulier et continu, nous pouvons avoir des problèmes de ruptures d'approvisionnement qui sont liés à des défauts de production ou à des problèmes sur le circuit de distribution.

*Les difficultés en production peuvent venir d'une part sur des usines qui ont des problèmes techniques majeurs qui conduisent à arrêter une chaîne de production, qui puis est que le l'usine soit la seule en termes de production pour une zone géographique donnée, voir pour le monde entier, et que l'usine soit sur les matières premières ou sur les produits finis. **Ceci est un problème de production donc lié à l'outil de production.***

***Deuxième sujet** qui peut conduire à une rupture d'approvisionnement est que la firme trouve que le produit n'est plus rentable, et décide de l'arrêter.*

***Troisième sujet** c'est qu'un contrôle par les autorités a mis en évidence des non-conformités majeures ou critiques qui conduit à considérer le site ne pouvant pas continuer à fonctionner dans les bonnes conditions et qui conduit à l'arrêter.*

*Puis **quatrième sujet**, mais qui rejoint le premier, est le problème de contamination qui arrive régulièrement sur les outils de fabrication et qui rend les médicaments qui sortent de ces chaînes non aptes à être commercialisés pour des questions de contaminations microbiologiques.*

Donc c'est tout l'enjeu du travail de l'inspection d'aller s'assurer que ces outils de production respectent les normes, et donc il y a plus de chance que nous évitions un drame en termes de problèmes sur l'outil de production et de contaminations microbiologiques (procédures de nettoyage et autres en place, bon entretien de l'outil de production, respect des normes...).

Du côté de l'évaluation, il faudrait faire en sorte qu'il y ait des sites alternatifs de production de matières premières ou de produits finis. Il est essentiel de pouvoir avoir une force de frappe en termes d'inspection qui soit capable de se projeter à l'étranger dans le cadre d'une coopération avec les sites à l'étranger.

Donc le deuxième enjeu de demain c'est de pouvoir définir les risques, et c'est un enjeu aussi pour les industriels à mon sens, parce que tout ce que je dis pour l'inspection est valable aussi pour les industriels au travers des audits qui sont censés faire de leurs sous-traitants, fournisseurs et autres.

Le choix d'un sous-traitant doit être fait en connaissance de cause par rapport à ses risques de rupture d'approvisionnement. Par exemple, quelqu'un qui peut coûter moins cher mais qui est basé à l'autre bout du monde dans une zone qui peut être d'ailleurs à risque, nous avons vu la catastrophe du Japon, nous pouvons avoir totalement confiance dans les autorités, dans les sites de production au Japon, si nous en avons qu'un seul qui est en plein dans une zone qui est impactée un jour par un séisme ou par un accident ou par un problème géopolitique, nous sommes en rupture d'approvisionnement.

Il faut donc définir au mieux des critères pour pouvoir cibler au mieux les inspections. Ceci se fait en termes de risques, tous les médicaments ne sont pas équivalents. Il y a des médicaments qui sont fortement génériqués avec pleins de sources d'approvisionnement, cela sont peut-être un peu moins à risque. Par contre, il y a des médicaments non substituables avec un seul site d'approvisionnement qui sont d'urgence vitale, cela sont essentiels parce qu'il faut avoir toujours une capacité d'approvisionnement.

L'enjeu aujourd'hui est donc de repérer ces sites. C'est un travail d'avenir, puisqu'aujourd'hui les bases de données disponibles au niveau des industriels, au niveau de l'Europe, au niveau de la France, ne permettent pas nécessairement de facilement faire le lien entre une spécialité et tous les sites de production de façon à isoler les points critiques et les points névralgiques.

En France, aujourd'hui nous sommes dans une logique d'inspection des sites tous les deux ans dans le cadre de la délivrance d'un certificat BPF. C'est un certificat qui est finalement délivré par les autorités qui affirment qu'au vue de l'inspection à un instant t , le site est apte ou n'est pas apte à continuer à fonctionner. Et ce certificat a une durée de validité théorique de deux ans. Au-delà de laquelle, il faudrait interroger l'autorité sur ce qu'elle pense du site.

Donc ça c'est très intéressant pour les autres autorités, c'est vrai que pour l'inspection c'est un peu une contrainte parce que ça oblige à revenir régulièrement sur les sites, et un engagement ou une situation à un instant t , il suffit que quelques personnes changent ou qu'ils se passent des évènements financiers ou autres, pour que

nous ne puissions pas assurer qu'un an après la situation soit toujours idyllique dans l'installation, mais c'est la limite du système.

Néanmoins, cette fréquence de deux ans est un peu contrebalancée par la gestion par le risque. Puisqu'une fois que nous avons fait nos priorités en fonction du risque, il y a le risque intrinsèque au médicament, mais aussi des éléments externes, il y a des signaux par exemple, si j'ai beaucoup de plaintes, si j'ai des inspections avec beaucoup d'écarts, je vais considérer que mon installation est plus à risque.

Donc ça nous l'intégrons, et globalement ceci va conduire à peut-être faire des inspections plus rapprochées sur des sites sensibles et puis moins rapprochées sur des sites qui sont correctes. Donc, nous affranchir un petit peu de cette contrainte théorique de deux ans.

Cà c'est une logique un peu de fond aujourd'hui qui s'applique aux matières premières et qui s'applique aux produits finis »

M.STOLTZ a donc signalé le désir d'acquérir une « force de frappe » en termes d'inspections sur les sites producteurs de matières premières ou de produits finis à l'étranger.

J'ai donc posé à M.STOLTZ la question suivante :

Q4: Sur les 896 inspections réalisées en 2010, 85 d'entre elles ont été effectuées à l'étranger. Comment vous assurez-vous d'avoir couvert, en termes d'inspections, la totalité des sites producteurs de matières premières et de produits finis à l'étranger ?

R4 : *« Aujourd'hui aucun pays ne peut aller faire des inspections de tous les sites dans le monde entier, tous les sites qui alimentent son territoire national, ni même les Etats-Unis, ni l'Europe, etc..*

Donc les Etats aujourd'hui ont bien pris conscience qu'il fallait travailler de manière coordonnée pour utiliser au mieux les ressources d'inspections des différents Etats, de façon à pouvoir éviter d'aller 10 fois par exemple sur le même site et de laisser un site non inspecté pendant 10 ans.

Donc ça veut dire, un échange d'informations sur des programmes d'inspections entre les autorités, une coordination et des participations croisées sur les inspections et un partage des conclusions des inspections.

Et, il faut que ces inspections soient d'un niveau suffisant. Ceci veut dire qu'il faut avoir une certaine expérience et compétence pour pouvoir mener une inspection qui soit digne de confiance. Une autorité qui a fait une inspection, si les autres autorités veulent s'appuyer sur ces conclusions, il faut qu'ils aient un niveau de confiance minimal dans le travail d'inspection. Il faut donc que les autorités soient agréées sur le plan compétence et expérience, et que nous puissions les évaluer.

Ceci constitue l'axe fort en termes de coopération internationale, de contribuer à l'élaboration de doctrines d'inspections, à la formation d'inspecteurs d'autorités et à l'évaluation de ces services d'inspections de façon à ce que nous ayons un réseau d'autorité reconnu, et qu'ensuite nous puissions partager dans ce réseau et se répartir le travail.

C'est notamment ce qui est fait dans le cadre du PIC/S. De plus en plus d'autorités dans le monde rejoignent le PIC/S, notamment les autorités américaines qui l'ont rejoint en tout début d'année.*

Enfin, il faut que les autorités soient au niveau, aussi mais il faut qu'il y ait des règles qui s'appliquent aux opérateurs qui soient le plus standardisées possibles. Si les référentiels ne sont pas les mêmes pour les opérateurs basés en France ou en Europe, puis dans un pays tiers, ceci n'est pas acceptable.

Donc, il y a un gros travail à faire pour essayer d'uniformiser les règles, ce qui est réalisé au travers du processus ICH (Q8, Q9, Q10) au-delà de l'harmonisation européenne. »

*PIC/S: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

Sachant que l'AFSSAPS a réalisé à l'international plusieurs missions, ma question a été la suivante:

**Q5: Dans le rapport d'activités 2010 [16], page 69, dans les actions de coopérations de l'AFSSAPS à l'international, l'AFSSAPS a réalisé au Liban une mission exploratoire sur les dispositifs médicaux et les génériques.
La convention a-t-elle été finalisée ?**

R5 : « *Pas à ma connaissance non.*

Aujourd'hui nous sommes plus à travailler sur du multilatéral, ou bien à inviter les pays à rejoindre des réseaux comme le PIC/S, l'OCDE, la DEQM*, l'OMS, l'EMA ou autres. Parce que des conventions bilatérales, nous n'avons plus forcément les moyens de répondre à toutes les demandes, et les demandes sont nombreuses.*

Donc, de façon à pérenniser les choses, ce qu'on souhaite c'est qu'un pays se mette dans une démarche d'adhésion typiquement au PIC/S pour le médicament dans le but que cette autorité soit évaluée par un ensemble d'autorités et d'intégrer les formations de manière globale.

Parce que former au cas par cas les inspecteurs c'est très consommateur de temps, et pas toujours pérenne, car au bout de deux ou trois ans, les inspecteurs se déplacent et donc il faut recommencer à zéro systématiquement.

Donc nous préférons investir déjà dans la mise en place d'organisations via les réseaux internationaux mis en place. »

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

*OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

Pour conclure mon entretien avec M.STOLTZ, j'ai tenu à connaître les effets de l'affaire Mediator®, apparue en novembre 2009, sur la réalisation des inspections.

D'où ma question :

Q6: Est-ce que la DIE a été impactée, de près ou de loin, par l'affaire Mediator® ?

R6 : *« Cette affaire est encore en cours sur le plan pénal, je peux difficilement m'exprimer sur le sujet.*

De toute façon, pour chaque choc, comme celui du Médiateur, nous sommes tous amenés de se réinterroger sur nos pratiques et de les faire évoluer.

Aujourd'hui, le contexte économique et sociétal change, et donc c'est le propre d'une démarche qualité que je mets en œuvre au sein de la DIE et nous nous interrogeons régulièrement sur nos pratiques au regard des attentes externes au regard de l'évolution globale législative ou autre.

L'important c'est d'avoir une approche par le risque, qui est une question transcendante au niveau européen aujourd'hui.

Hier c'était plus une inspection de rechercher la conformité aux bonnes pratiques et identifier les non-conformités réglementaires.

Aujourd'hui ce que j'attends d'une inspection c'est de dire est-ce qu'il y a un risque à laisser un établissement continuer à fonctionner ou est-ce qu'il maîtrise ses risques. »

CONCLUSION

“Les médecins administrent des médicaments dont ils savent très peu, à des malades dont ils savent moins, pour guérir des maladies dont ils ne savent rien” - Voltaire

Aujourd'hui, les spécialités pharmaceutiques sont soumises à un encadrement juridique strict en vue de préserver la santé publique, notamment par l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avant leur commercialisation [21].

Les systèmes de contrôle qualité, d'assurance qualité et d'inspections de tous types, font de l'industrie pharmaceutique des spécialistes de la conformité aux réglementations pour la santé des patients.

Mais, si la santé n'a pas de prix, elle a certainement un coût.

Michel BOUTRY, dans son étude [22] « les coûts de la qualité » précise qu'« il faut avoir conscience que les coûts résultant de la non-qualité constituent un enjeu économique sérieux si on en croit les dirigeants d'entreprise qui les évaluent à 5 % du chiffre d'affaires ou 12 % de la valeur ajoutée ou 3 000 € par salarié ».

Philip CROSBY déclare que la qualité est gratuite « quality is free » [23] car les coûts de la mauvaise qualité sont plus élevés que les coûts des améliorations de la qualité.

Les coûts liés à la prévention doivent être considérés comme des investissements, contrairement aux coûts de contrôle qui sont des "dépenses" et aux coûts de réparation qui relèvent du gaspillage.

Prévenir, c'est mettre en place un processus de production parfaitement maîtrisé.

Cela passe par des méthodes de travail, de la formation et surtout des auto-inspections et de l'inspection readiness mises en place.

Les coûts de contrôle, quant à eux, doivent être comptabilisés en tant que frais de fonctionnement.

Les coûts de réparation sont les plus difficiles à supporter.

Ils n'ont naturellement pas été prévus et leur impact peut être très lourd de conséquences.

Il suffit de citer les rejets de lots, les dépassements de date de péremption, les réclamations client...

Les coûts de non-conformité suite aux audits et inspections, épuisent les ressources salariales et financières du site et peut résulter à de lourdes conséquences allant jusqu'à l'arrêt de production voire la fermeture du site.

« Le prix à payer pour la non-conformité aux exigences couvre tout ce que nous avons dû faire parce que cela n'avait pas été directement bien fait », assurait P. CROSBY [23].

La certitude est que ces coûts diminuent à mesure que la qualité augmente parce que le système mis en place se bonifie en principe avec le temps.

La qualité devient assurément une source d'amélioration permanente

De même, le système de management mis en place dynamise le personnel et accroît sa productivité en termes d'amélioration continue de la qualité.

Enfin, la démarche qualité permet de réagir à des dysfonctionnements en analysant les causes.

D'où la nécessité de définir de façon très précise la finalité du processus et d'en maîtriser chaque étape.

C'est ce qu'on appelle la démarche qualité de «faire bien du premier coup» ou Right First TIME (RFT).

C'est le rôle essentiel de l'AFSSAPS de prévenir les risques liés à la fabrication des produits de santé et de garantir la qualité requise pour la sécurité des patients dans un souci d'indépendance et de transparence.

Dans le but de garantir la conformité des producteurs de médicaments au regard de la réglementation, l'AFSSAPS, et plus particulièrement par la Direction de l'Inspection et des Etablissements dirigée par M.STOLTZ comptent les futures inspections par la gestion du risque et par la prévention des ruptures d'approvisionnement.

L'AFSSAPS s'inscrit dans un schéma d'amélioration continue, en augmentant le nombre d'inspections sur site de 20 %, en augmentant le nombre d'effectifs à l'agence de 2 % et en diminuant le nombre de délai moyen de traitement de 21%.

La DIE compte renforcer sa « force de frappe » tant qu'au niveau national qu'au niveau international, et ceci en coordination avec des organisations de type multilatérale comme le Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou autres.

Enfin, se soigner est un droit, pour tout le monde.

Le médicament n'est pas un jeu, nous y sommes tous perdants.

ANNEXES

Annexe 1 : Organigramme Opérations Qualité Site

Annexe 2 : Organigramme Qualité Système

Annexe 3 : Organigramme Pôle Inspections

Annexe 4 : Traitement des observations

Annexe 5 : Méthodologie d'analyse de risque utilisée pour la construction du programme

Annexe 6 : Tableau pour le maillage des activités des services

Annexe 7 : Tableau vierge de l'historique des auto-inspections

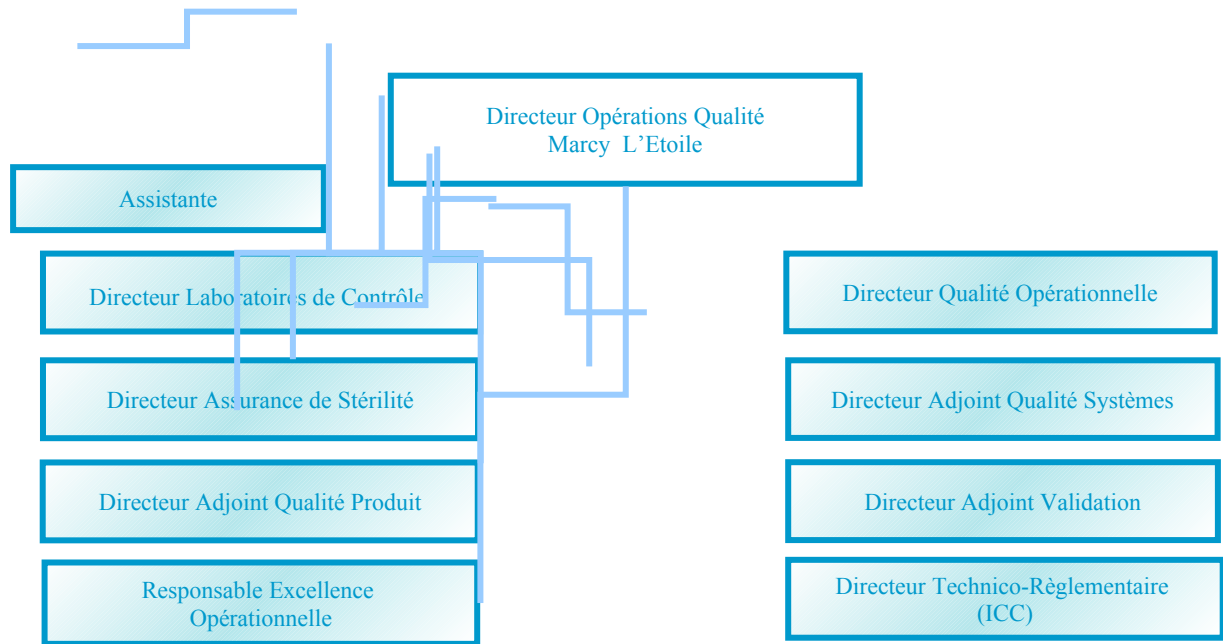
Annexe 8 : Fichier récapitulatif des activités transverses

Annexe 9 : Modèle type d'une check-list d'inspection readiness pour plusieurs services

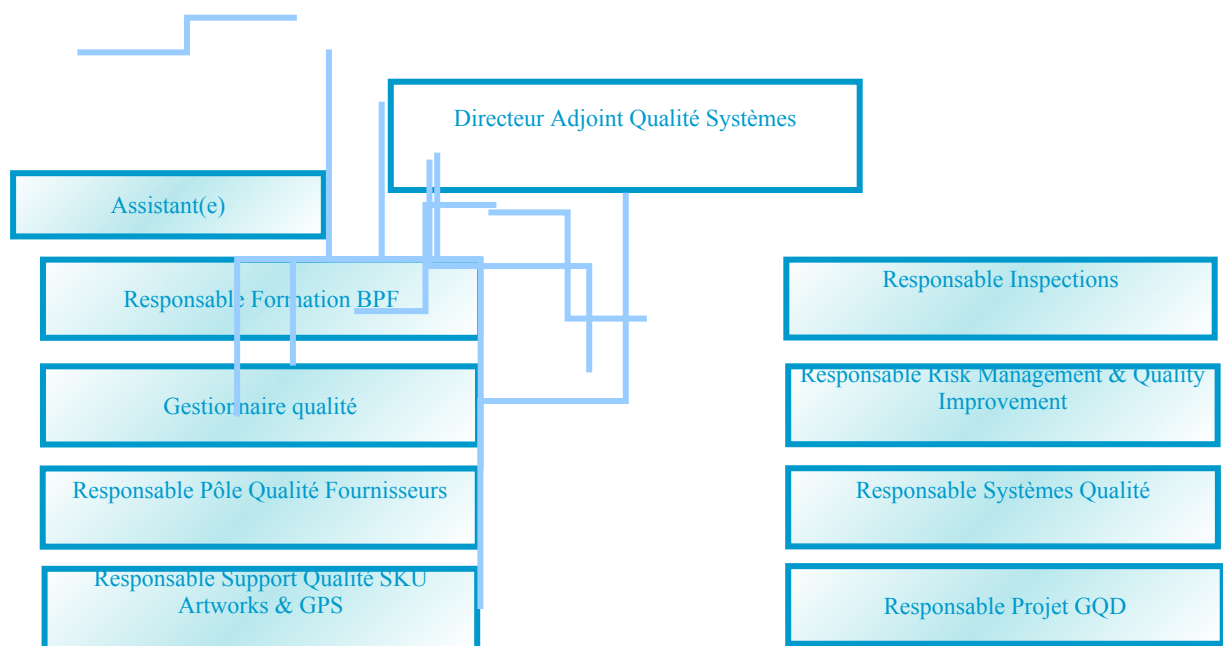
Annexe 10 : Organigramme de l'AFSSAPS

ANNEXE 1

Organigramme Opérations Qualité Site

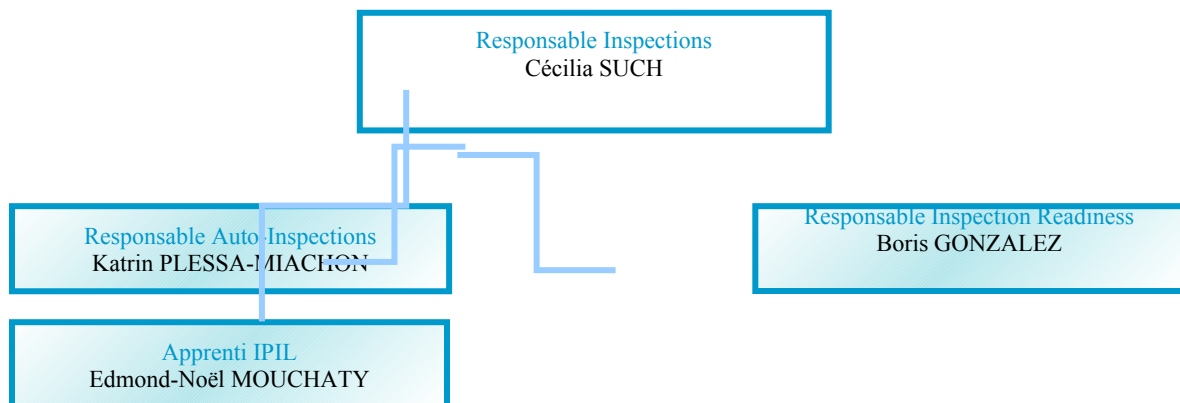


ANNEXE 2 Organigramme Qualité Système

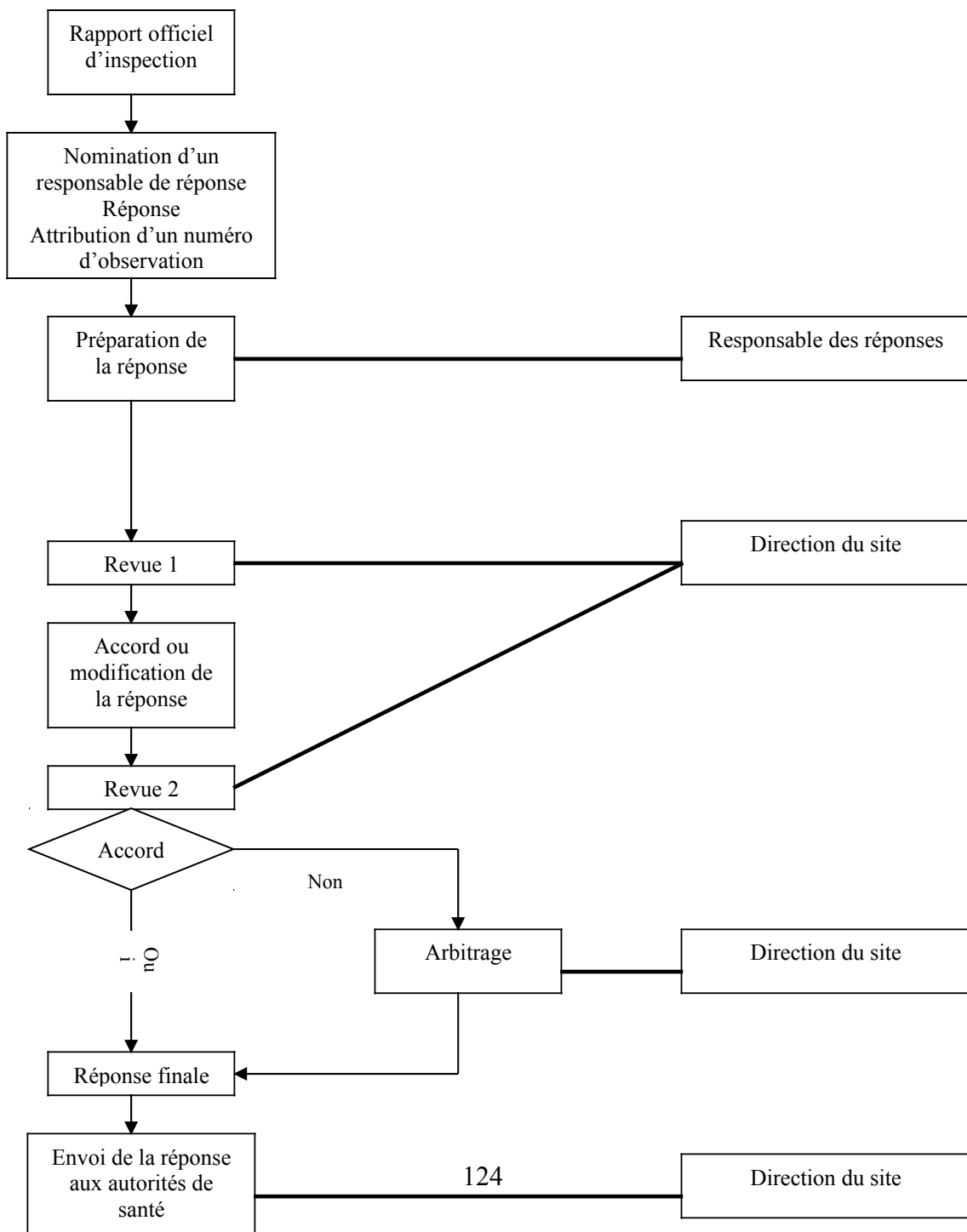


ANNEXE 3

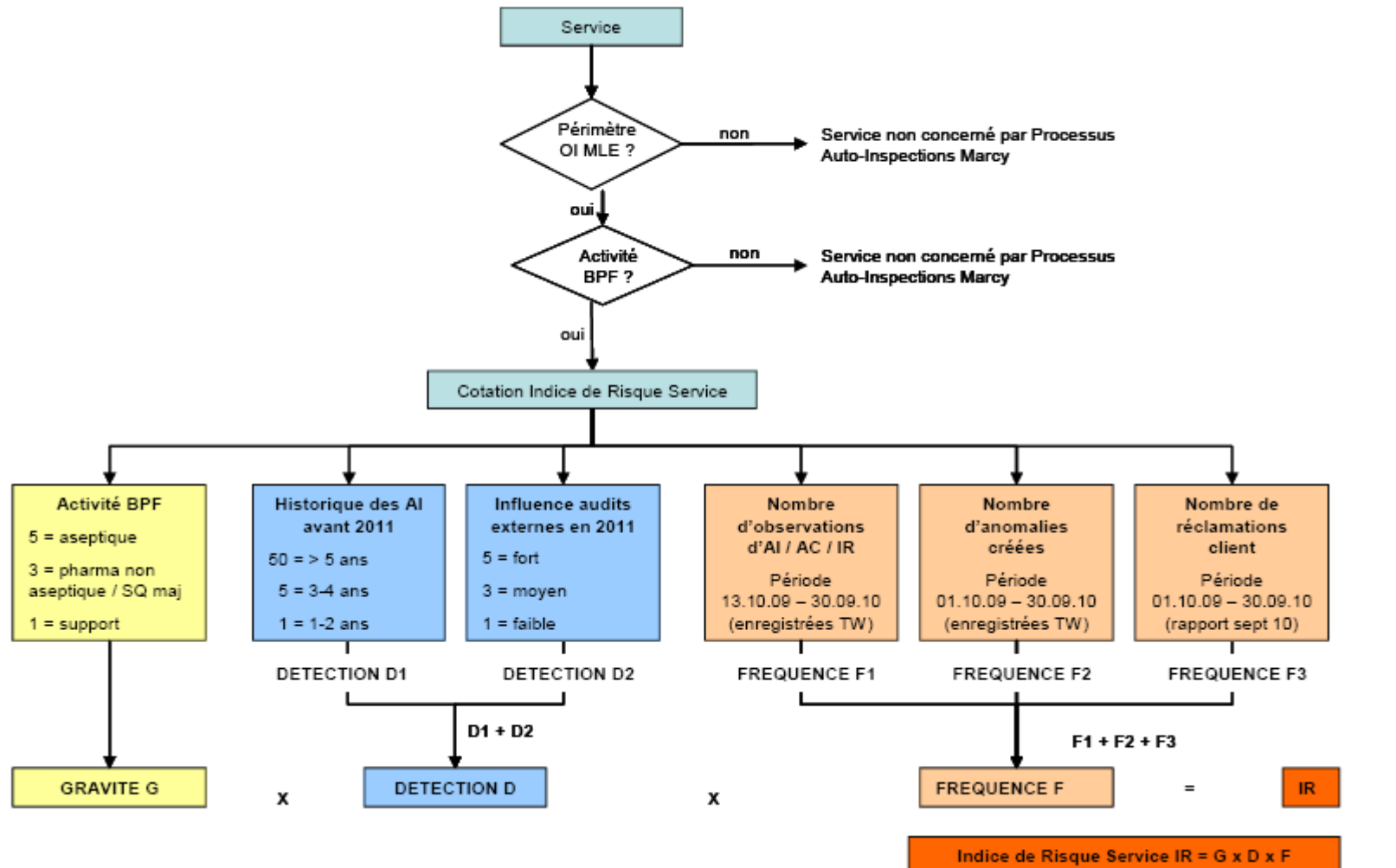
Organigramme Pôle Inspections



ANNEXE 4 Traitement des observations



METHODOLOGIE D'ANALYSE DE RISQUE UTILISEE POUR LA CONSTRUCTION DU PROGRAMME



ANNEXE 6
Tableau pour le maillage des activités des services

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1	Année d'auto-inspection	Activités Transverses					Commentaires	Activités Principales					Commentaires	Autres	
2															
3	2005														
4	2006														
5	2007														
6	2008														
7	2009														
8	2010														
9	2011														

ANNEXE 7

Tableau vierge de l'historique des auto-inspections

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
	Département	Service	Activité / Bâtiment	Thème	Sujet audité	Responsable de Service / Audité	Réf	PR Dossier	Date de réalisation	Auditeur + Candide	Indice Risque	Priorité
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												

ANNEXE 8

Fichier récapitulatif des activités transverses

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	ST	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK
1	TABLEAU RECAPITULATIF																		MATRICE																	
	UO	Bât.	Année	Activité Transverse 1	Activité Transverse 2	Activité Transverse 3	Activité Transverse 4	Activité Transverse 5	Activité Transverse 6	Activité Transverse 7	Activité Transverse 8	Activité Transverse 9	Activité Transverse 10	Activité Transverse 11	Activité Transverse 12	Activité Transverse 13	Activité Transverse 14	Activité Transverse 15		Activité Transverse 1	Activité Transverse 2	Activité Transverse 3	Activité Transverse 4	Activité Transverse 5	Activité Transverse 6	Activité Transverse 7	Activité Transverse 8	Activité Transverse 9	Activité Transverse 10	Activité Transverse 11	Activité Transverse 12	Activité Transverse 13	Activité Transverse 14	Activité Transverse 15	Total	
2																																				
3			2005																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4			2006																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5			2007																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6			2008																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7			2009																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8			2010																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9			2011																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10			2012																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11			2013																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12			2014																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13			2015																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
14			2016																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
15			2017																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
16			2018																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
17			2019																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
18			2005																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
19			2006																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
20			2007																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
21			2008																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
22			2009																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
23			2010																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
24			2011																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
25			2012																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
26			2013																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
27			2014																		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

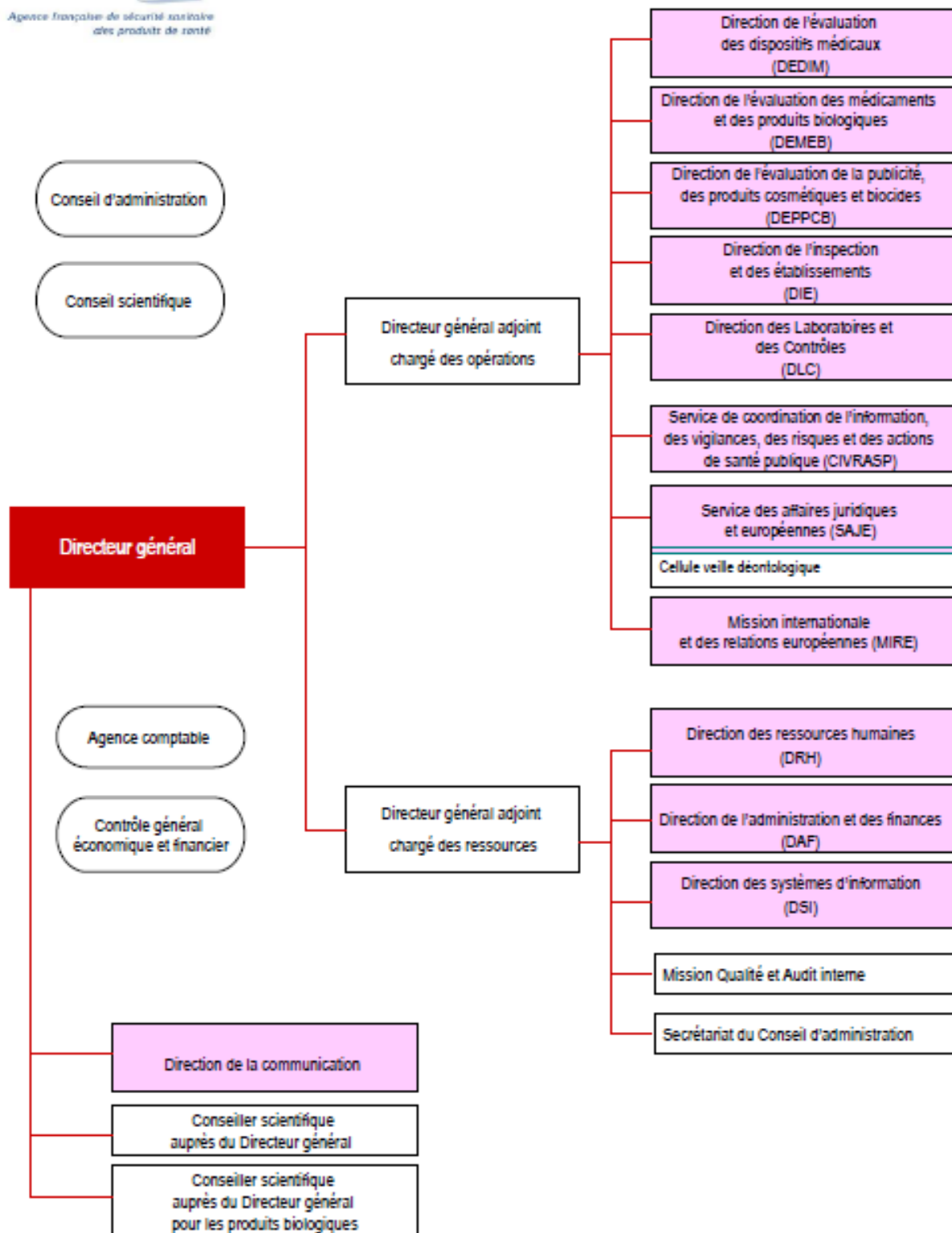
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Service 1	Statut				Commentaire	Action associée	Qui	Qd ?	
2	Mise à jour du	0 >	40 >	60 >	80 >					100
3	Section 1 - Procédés									
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
32										
33										
34										
35										
36										
37										

ANNEXE 10

Organigramme de l'AFSSAPS



2 mai 2011



BIBLIOGRAPHIE

[1] Site internet du Leem :

www.leem.org/article/qu-est-ce-qu-un-medicament,

consulté le 01/08/2011

[2] Site internet du Leem :

www.leem.org/article/chiffre-daffaires , consulté le 01/08/2011

[3] Site internet officiel de la World Health Organization (WHO):

www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www618.pdf , consulté le

02/08/2011.

[4] Les Bonnes Pratiques de Fabrication, 11^{ème} édition (8bis). Ministère de l'Emploi et de la solidarité, Direction Général de la Santé, Agence du Médicament, 2011.

[5] Site officiel internet de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé :

www.afssaps.fr/L-Afssaps/Assurer-des-activites-d-inspection , consulté le

01/08/2011

[6] Site officiel internet de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé :

www.afssaps.fr/Produits-de-sante/Vaccins , consulté le 01/08/2011.

[7] Association Française de NORmalisation (AFNOR). Norme NF EN ISO 9000 : Système de management de la qualité – Principes essentielles et vocabulaire – Décembre 2005

[8] Site officiel internet de l'École de Management de Lyon (EMLYON). <http://emlyon.com/france/emlyon/qui/classements/index.aspx>, consulté le 01/08/2011.

[9] DUMAS D. Audits et inspections dans l'industrie pharmaceutique. Thèse de doctorat en pharmacie. Clermont-Ferrand : Université de Clermont 1, 2006, 115 p

[10] Norme NF EN ISO 19011. Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management de la qualité et/ou de management environnemental. Association Française de Normalisations, décembre 2002

[11] World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals, A compendium of guidelines and related materials. 2ème éd. "Good manufacturing practices and inspection". Geneva : 2004, 236 p, p 190

[12] CHAUDIER G. Inspection officielle et assurance de qualité dans les entreprises pharmaceutiques. Thèse de doctorat en pharmacie. Lyon: Université de Claude Bernard Lyon 1, 1984, 122 p, p 111

[13] PELLISSIER C. Comparaison des référentiels qualité européens et américains utilisés en industrie pharmaceutique et préparation d'un laboratoire de contrôle qualité microbiologique à une inspection FDA. Thèse de doctorat en pharmacie. Tassin la Demi -Lune: Université Claude Bernard LYON 1, 2004, 142 p

[14] Site internet officiel de la FDA. www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm095598.htm, consulté le 13/08/2011

[15] MOSCA S. Evolution du rôle de la mesure : Approche processus et mise en place des indicateurs et tableaux de bord. Application au processus d'auto-inspection d'Aventis Pasteur. Thèse de doctorat en pharmacie. Lyon : Université Claude-Bernard Lyon 1, 2002, 137 p

[16] Rapport annuel 2010, AFSSAPS

[17] Bilan social 2010, AFSSAPS

[18] Indicateurs d'activités 2010, AFSSAPS

[19] EudraGMP, consultable sur le site internet officiel de l'EMA : <http://eudragmp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do>, consulté le 06/11/2011

[20] STOLTZ M. Les actualités du contrôle des établissements pharmaceutiques, présentation PowerPoint aux Ateliers Nationaux de la Qualité le 21 janvier 2011, consultable sur le site internet de l'AFSSAPS : www.AFSSAPS.fr, consulté le 06/11/2011

[21] Collège National de Pharmacologie Médicale. UE 6, Initiation à la connaissance du médicament. 2ème éd. Paris : Vernazobres-Gregory, 2011, 307 pages

[22] BOUTRY M. Les coûts de la qualité, cours au format pdf consultable sur le site internet de l'université de Nantes 2: www.univ-nancy2.fr/Amphis/images/films/Gest-Qual_CoutQualite.pdf, consulté le 26/10/2011

[23] CROSBY P. Quality is still free: making quality certain in uncertain times. McGraw-Hill : 1996, 264 pages

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE : CADRE DE LA QUALITÉ.....	12
1 Contexte scientifique.....	12
2 Processus mis en œuvre et existants.....	15
DEUXIEME PARTIE :	PRESENTATION DE L'ENTREPRISE 16
1 Sanofi Pasteur.....	17
1.1 Chiffres clés.....	18
1.2 Historique, fusions et acquisitions.....	19
2 Sanofi Pasteur Marcy l'Etoile, campus Mérieux.....	20
3 Département SQO: Site Quality Operations	22
TROISIEME PARTIE : LES INSPECTIONS.....	23
1 Les audits et les inspections réglementaires.....	24
1.1 Les Audits Qualité Globaux (GQA) ou audits internes.....	39
1.1.1 Introduction.....	39
1.1.2 Principes de l'audit.....	41
1.2 Les inspections réglementaires	44
1.2.1 Les inspections par les autorités françaises.....	45
1.2.2 Les inspections par les autorités étrangères	47
1.2.2.1 USA : Food & Drug Administration (FDA).....	48
1.2.2.2 Autres autorités étrangères.....	50
1.3 Missions effectuées	51
1.3.1 Participation aux inspections réglementaires : Backroomer et runner.....	52
1.3.2 Préparation des briefing packages pour l'inspection FDA 2012.....	55
2 Les auto-inspections	57
2.1 Introduction.....	57
2.2 Equipes d'auto-inspection.....	58
2.3 Domaines d'application et types d'auto-inspections.....	58
2.4 Responsabilités.....	60
2.4.1 Responsable des Auto-Inspections (RAI).....	60
2.4.2 Responsable d'audit	60
2.4.3 Audité.....	60
2.5 Programmation des auto-inspections.....	61
2.6 Information d'auto-inspection.....	63
2.7 Préparation de l'auto-inspection.....	63
2.8 Réalisation de l'auto-inspection.....	64
2.9 Rédaction et devenir du rapport de l'auto-inspection.....	64
2.10 Alerte en cas d'observations critiques.....	65
2.11 Etablissement du plan d'actions.....	65
2.12 Revue des actions correctives, suivi et clôture des auto-inspections.....	66
2.13 Mission effectuée : maillage des activités	67
3 L'inspection readiness.....	77
3.1 Processus d'inspection readiness.....	78

3.2 Mission effectuée : standardisation des check-lists	80
---	----

QUATRIEME PARTIE : AFSSAPS.....84

1 Les différentes missions.....	87
--	-----------

2 Les instances	92
------------------------------	-----------

3 Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE).....	94
---	-----------

4 Bilan	99
----------------------	-----------

5 Perspectives	107
-----------------------------	------------

ABREVIATIONS

ABM	Agence de la BioMédecine
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSAPS	Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANDA	Abbreviated New Drug Application
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Actions Correctives ou Actions Préventives
cGMP	Current Good Manufacturing Practices
CRPV	Centres Régionaux de PharmacoVigilance
CSP	Code de la Santé Publique
EFS	Etablissement Français du Sang
DEQM	Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé
DGS	Direction Générale de la Santé
DM	Dispositifs Médicaux
DMDIV	Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro
DVS	Département de la Veille Sanitaire
EEE	Espace Economique Européen
EM	Ecole de Management
EMA	Agence Européenne des Médicaments
EPRUS	Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires
FDA	Food and Drug Administration
GQA	Audit Qualité Global
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HSE	Hygiène Sécurité et Environnement
INCA	Institut National du CAncer
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INVS	INstitut de Veille Sanitaire
IPC	In Process Control
IPIL	Institut de Pharmacie Industrielle de Lyon
IR	Indice de Risque
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
KFDA	Korea Food and Drug Administration
KPI	Indicateur Clé de Performance
LEEM	LEs Entreprises du Médicament
MIA	Manufacturer's/Importer's licence Application form
MP	Matières Premières
NDA	New Drug Application

OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OI	Opérations Industrielles
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OSE	On Site Evaluation notice
OTC	Over-The-Counter
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PSL	Produit Sanguin Labile
RAI	Responsable des Auto-Inspections
RFT	Bien du Premier Coup
SQO	Opérations Qualité Site

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1	Le parcours du vaccin, site du LEEM	P15
Illustration 2	Schéma récapitulatif de l'organisation pratique de l'inspection	P33
Illustration 3	Répartition par typologie des décisions de l'AFSSAPS	P102
Illustration 4	Répartition des inspections par domaine	P105
Illustration 5	Nombre de mises en demeure et de décisions de suspension de 2008 à 2010	P106

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1	Répartition des services dans les secteurs d'Opérations Industrielles	P70
Tableau 2	Comparaison des deux types de check-lists d'inspection readiness	P81
Tableau 3	La place de l'AFSSAPS dans le dispositif de santé publique	P85
Tableau 4	Répartition des services dans les secteurs d'Opérations Industrielles	P104
Tableau 5	Comparaison du nombre d'inspections et des délais moyens de traitement entre 2009 et 2010	P104

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

RESUME/ABSTRACT

Résumé :

Les établissements en liaison directe ou indirecte avec les produits de santé doivent être inspectés pour vérifier leur conformité vis-à-vis des réglementations en vigueur. Au sein de Sanofi Pasteur à Marcy l'Etoile, deux processus existants permettent d'évaluer la conformité du site : l'auto-inspection et l'inspection readiness. Ces deux processus se complètent et permettent d'assurer une structure de surveillance permanente des systèmes de qualité et de production.

Après la mise sur le marché, les autorités réglementaires sont chargées des inspections des produits de santé commercialisés sur leurs territoires. La plus internationalement connue est l'autorité américaine, la Food and Drug Administration (FDA). En France, c'est l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), et plus particulièrement la Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE), qui est chargée de l'inspection des produits de santé commercialisés sur le territoire français.

C'est pour cette raison que la transparence et l'indépendance des autorités réglementaires vis-à-vis des opérateurs industriels demeurent cruciales.

Mots clés :

Audit, inspection, auto-inspection, inspection readiness, qualité, Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), autorités réglementaires, industrie pharmaceutique, vaccins.

Abstract :

Institutions in direct, or indirect, connection with health products should be inspected for verify their compliance towards the current regulations.

At Sanofi Pasteur in Marcy l'Etoile, two processes exist to assess the compliance of the site: the self-inspection and the inspection readiness. These two processes are complementary and provide a structure to ensure ongoing monitoring of quality systems and production.

After marketing, regulators are responsible for inspections of health products marketed in their territory. The most internationally known is the U.S. authority, the Food and Drug Administration (FDA). In France, the french agency for sanitary safety of health products (AFSSAPS), especially the direction of inspection and institutions (DIE), is responsible for the inspection of marketed health products on french territory.

Therefore, the transparency and independence of regulatory authorities towards the industrial operators remain crucial.

Keywords :

Audit, inspection, self-inspection, inspection readiness, quality, Good Manufacturing Practices (GMP), regulatory authorities, pharmaceutical industry, vaccines.