

Assurance qualité et management Pharmaceutique

Dr. Ouahab Ammar

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits.

Dans ce cadre, les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur conformité aux spécifications comprises dans les dossiers d'enregistrement. Elles concernent les locaux, le matériel, le personnel, les matières et les méthodes de fabrication à tous les stades.

Dans une unité de production, un département qualité est chargé de cette mission. Il regroupe les fonctions de contrôle qualité et d'assurance qualité. Au sein de ce département, on opère suivant un système qualité propre au laboratoire et inspiré des référentiels réglementaires et normatifs en vigueur où l'on exerce.

L'absence d'un « système assurance qualité » dans une entreprise de production (pharmaceutique entre autres) peut conduire à la fabrication d'un produit défectueux, non conforme et peut-être dangereux. De plus, les conséquences financières, commerciales et « publicitaires » seraient néfastes et porteraient préjudice à la prospérité et à l'image de l'entreprise. Si un système qualité n'est pas rapidement mis en place, l'entreprise ne répondra pas aux normes et sera aussitôt écartée par ses concurrents.

Ce chapitre présente, dans une première partie, la qualité dans l'industrie pharmaceutique en s'attardant aux objectifs, référentiels et concepts. Dans une deuxième partie, c'est le système qualité pharmaceutique (SQP) qui est abordé à travers sa définition, ses éléments constitutifs, le rôle qu'y joue la direction ainsi que son amélioration continue. Dans une troisième partie sur le système management qualité (SMQ) en incluant sa définition, ses principes et sa documentation.

I. La qualité dans l'industrie pharmaceutique

I.1- Définitions et objectifs

Dans l'industrie pharmaceutique, la « gestion qualité » est définie comme l'aspect de management qui détermine et met en place la politique qualité de l'entreprise telle que exprimée et autorisée par la direction.

Selon l'OMS, les éléments de base de la gestion qualité :

- Une infrastructure appropriée ou « système qualité », qui englobe la structure organisationnelle, les procédures, les procès et les ressources ;
- Des actions systématiques nécessaires pour assurer que le produit satisfait aux exigences de qualité requises. L'ensemble de ces actions représente l' « assurance qualité ».

L'évolution des politiques qualités

■ 1950-1960 Contrôle de la qualité : offre > demande

Objectifs : Mettre sur le marché du 0 défaut

Intérêt centré sur le produit

Vérification a posteriori

■ 1970-1980 Assurance de la qualité

0 impasse

Intérêt centré sur le processus

Vérification en cours d'opération → ↓ coûts

■ 1990-2000 Maîtrise de la qualité

Recherche de l'excellence

Intérêt centré sur les interfaces

Management

I.2- La qualité dans les référentiels

L'activité pharmaceutique industrielle obéit à deux sortes de référentiels, les réglementations et les recommandations.

a. les réglementations

La réglementation algérienne régit l'ensemble des activités liées à l'industrie pharmaceutique. Elle exige la conformité aux *Bonnes Pratiques de Fabrication* (BPF), qui sont un ensemble des règles qui s'assurent que le produit est fabriqué et contrôlé conformément aux standards de qualité appropriés contenus dans sa décision d'enregistrement (ou autorisation de mise sur le marché). De plus, la qualité apparaît dans toutes les parties du guide BPF et constitue même des chapitres entiers.

Contenu des BPF France N° 2014/1 bis

Les BPF sont actuellement organisées en 3 parties :

Partie 1, bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain ;

Partie 2, bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments ;

Partie 3, documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.

La partie 1 comporte neuf chapitres généraux ainsi que des annexes et lignes directrices qui viennent compléter et renforcer les 9 chapitres :

1. Gestion de la qualité ;

-pharmacien responsable → fabrique mdt adaptés à l'emploi

-réalisation de cet objectif : sous la responsabilité de la direction et du pharmacien responsable

Engagement de tout le personnel, des fournisseurs et des distributeurs :

-atteindre sûrement cet objectif passe par syst d'assurance qualité qui doit bénéficier d'une documentation complète

•Assurance de la qualité

•BPF garantissent la cohérence des actions conduites pour délivrer un produit conforme

•contrôle de la qualité concerne échantillonnages, spécification de contrôle, procédures d'organisation, d'action et de libération

2. Personnel ;

Le fabricant doit disposer sur chaque site de fabrication, d'un personnel qualifié et en nbre suffisant pour mener à bien ttes les tâches qui lui incombent

Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit...

Il convient d'assurer la fct° finale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène...

Missions du responsable de production :

- approuver les instructions de fabrication
- s'assurer des conditions de fabrication et de stockage
- vérifier que les dossiers de lots sont validés
- contrôler l'entretien du service
- vérifier les validations (apporter preuves que l'appareil utilisé est validé)
- vérifier que la formulation est adaptée aux besoins

Responsable d'assurance qualité répond directement au directeur Personnel → prévenir les contaminations (charlottes, blouses, chaussures) ; concerne aussi les visiteurs = sur chaussures Gants pour assurer sécurité des personnes

3. Locaux et matériel ;

...leur plan, agencement, utilisation doivent à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficace en vue d'éviter ttes les contaminations, le dépôt des poussières et des saletés de façon générale tte atteinte à la qualité des produit

Cônes de fabrication svt en surpression → aucune sortie ou entrée de poussière → mise en place d'un manomètre

Sens de la circulation définie des matières et produits : ne reviennent jamais en arrière → pas de mélange

Consignes de sécurité (sur porte ex : blouse obligatoire)

Locaux dédiés : où se fait 1 seul type d'activité

Locaux assez grands

♦ Le matériel :

Balances sur paillasses anti vibratoires, jms devant cloison qui peut vibrer

Nettoyage facile → validation de nettoyage : preuve que matériel propre

Doivent être répertorié (notamment appareil de mesure) : chaque machine a un livre ↔ vie de l'appareil : validation ; réparation...

4. Documentation ;

Des écrits clairs évitent les erreurs et permettent de retracer l'historique des lots

Doivent être affichés à l'endroit où on l'utilise : devant les machines

Dossier mère d'assurance qualité des services

Toutes les vérifications (pesées régulières + signature)

5. Production ;

Opérations de production doivent répondre aux règles des BPF

Moyens suffisants et adaptés pour effectuer les contrôles en cours

Toute fabrication nouvelle ou toute modification importante d'un procédé de fabrication doit être validée

Les phases critiques des procédés de fabrication doivent être périodiquement revalidées

Toutes les machines sont étiquetées pendant la fabrication, du nom du produit et du lot ut

6. Contrôle de la qualité ;

Prélèvement régulier d'échantillons qui rejoignent le labo avec des feuilles de route

Matières premières : date de préparation et de péremption, d'ouverture pour produits manufacturés

(Couleur pour chaque année)

7. Fabrication et analyse en sous-traitance ;

Opération doit être convenablement précisée

8. Réclamation et rappels de médicaments ;

Système doit être mis en œuvre par tout fabricant pour médicaments

Présents dans le circuit de distribution : doit être rapide

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations +

système de rappel rapide et permanent de médicaments présent dans le circuit de distribution

Toute réclamation concernant un médicament doit être examinée soigneusement selon des procédures écrites.

9. Auto-inspections.

Fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisé de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des BPF

Doivent être conduites de façon indépendante et approfondie

- Ligne directrice 1 (=Annex 1 Eur. GMP) : fabrication de médicaments stériles ;
- Ligne Directrice 13 (=Annex 13 Eur. GMP) : fabrication des médicaments expérimentaux.

La partie 2 reprend les travaux d'harmonisation de l'ICH Q7 GMP for Active Pharmaceutical Ingredient

La partie 3 reprend les textes de l'ICH Q9 (management du risque) de l'ICHQ10 (Système qualité pharmaceutique) et donne des recommandations sur les exigences internationales pour la certification des lots.

L'Algérie étant membre de l'organisation mondiale de la santé, ceci consolide sa trame réglementaire en matière d'industrie du médicament en obligeant les opérateurs algériens et étrangers exerçant en Algérie à se conformer aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des guides émis par l'OMS dans le but de faciliter l'application des BPF.

b. les recommandations

De plus, l'activité pharmaceutique industrielle en Algérie est guidée par les recommandations de la Food & Drug Administration et des International Conference on Harmonisation notamment en matière de qualité.

La fabrication des principes actifs fait l'objet d'un texte harmonisé (ICH Q7) de bonnes pratiques de fabrication en chimie pharmaceutique. Ce texte est maintenant repris dans la partie II des BPF sous le titre "Bonnes Pratiques de Fabrication des Substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments".

D'autres textes ICH existants et en cours de définition : ICH Q8, Q9, Q10 tendent à replacer les BPF dans un système qualité plus large visant à

- intégrer la qualité dès la conception - QbD Quality by Design (ICHQ8),
- maîtriser les risques - QRM Quality Risk Management (ICHQ9),
- promouvoir un système d'amélioration continue dans la ligne d'ISO 9000 v2000 - PQS Pharmaceutical Quality System (ICH Q10).

Note : un texte ICH Q11 Guideline on Development and Manufacture of Drug Substances faisant l'écho de l'ICH Q8 pour les principes actifs (nouvelles entités chimiques ou biologiques) entre dans la phase de mise en place (step5)

I.3- Les concepts liés à la qualité pharmaceutique

L'assurance qualité : Dans une entreprise pharmaceutique, l'Assurance Qualité est un outil de gestion qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité du produit. C'est 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.

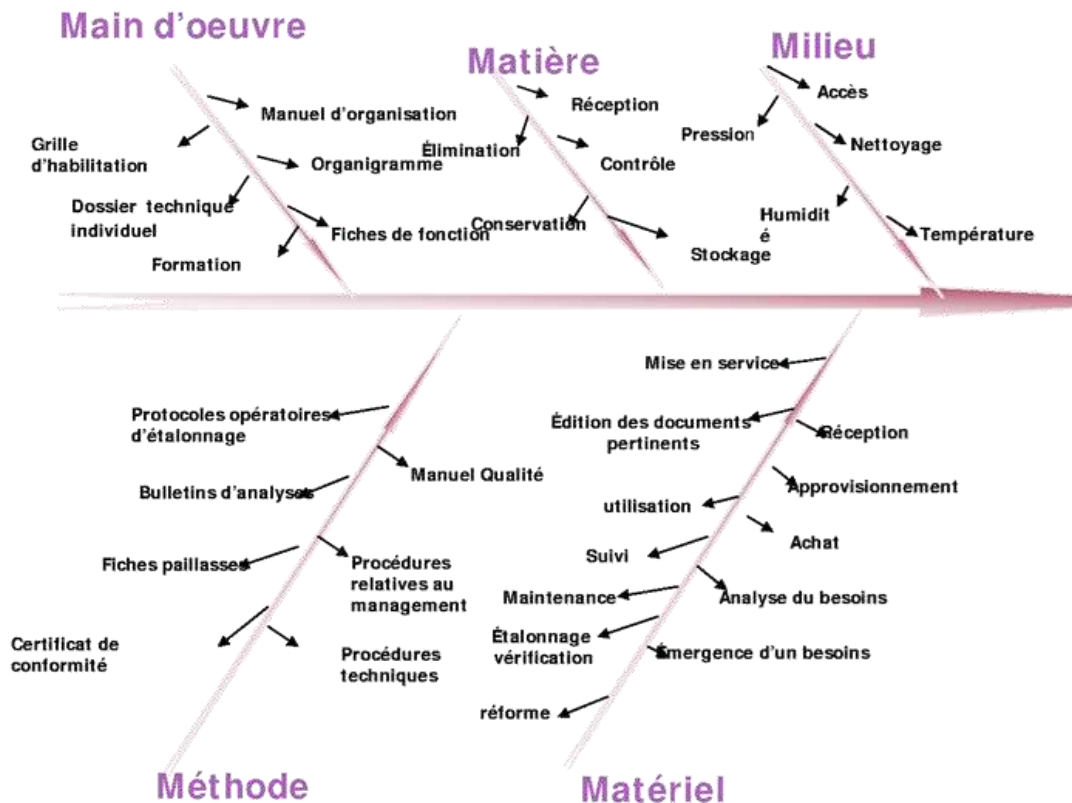


Fig. Approche des 5M. Le diagramme d'Ishikawa

Démarche d'assurance qualité (PDCA)

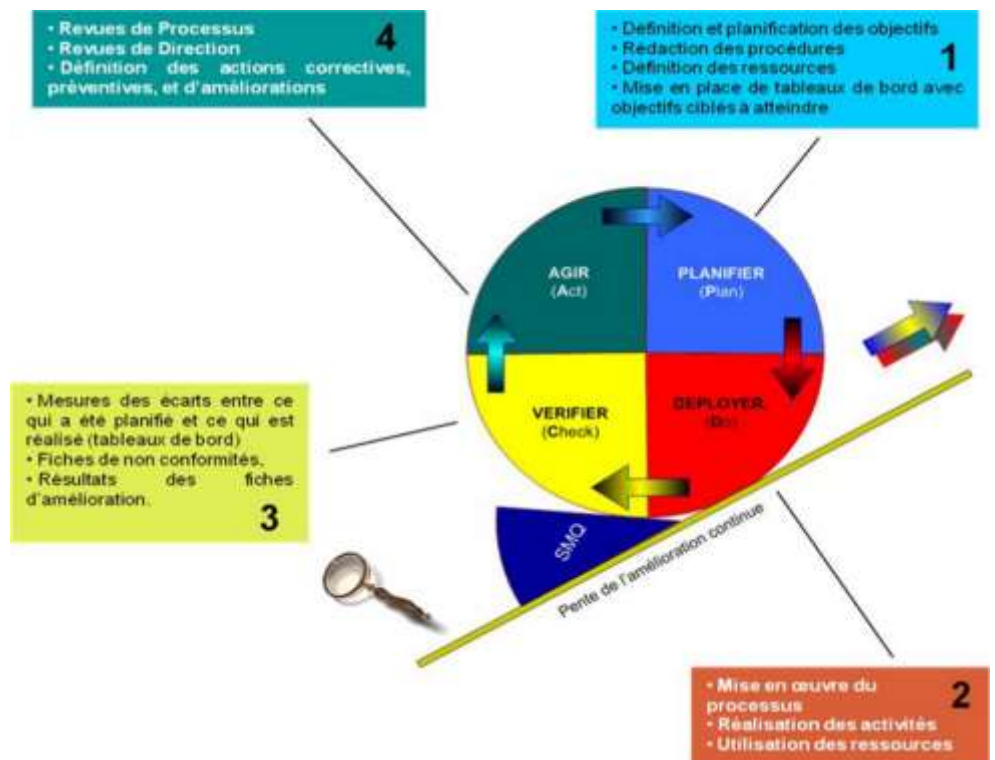
• Planifier → le principe de chacun des 5 M :

Méthode, Milieu, Matériel, Matière 1ère, Main d'œuvre

• Développer → chaque chapitre fixe des exigences à réaliser

• Contrôler → auto inspection, analyse des réclamations

• Ajuster → s'améliorer



Le contrôle qualité : Le *Contrôle Qualité* est le volet de gestion de la qualité qui concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi

que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

La gestion du risque qualité : La *Gestion du Risque Qualité* est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

Les concepts d'assurance qualité, de contrôle qualité et de gestion du risque qualité représentent les aspects de la gestion qualité et engagent la responsabilité de l'ensemble du personnel.

II- Le système qualité pharmaceutique (SQP) (ICH Q10)

II.1- Définition

Le système qualité pharmaceutique est un ensemble d'éléments à mettre en œuvre de manière coordonnée et adaptée à la taille et à la complexité des activités de l'entreprise qui sont prises en considération lors du développement ou de la modification du système.

II.2- Eléments du système qualité pharmaceutique

Le système qualité pharmaceutique est composé de quatre (4) éléments qui doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée.

○ Un **système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit**. Les entreprises pharmaceutiques *doivent* planifier et exécuter un système de surveillance afin de s'assurer du maintien d'une phase de maîtrise. Un système efficace de surveillance fournit « l'assurance de l'aptitude continue des processus et contrôles à fabriquer un produit de qualité attendu et permet d'identifier les secteurs pouvant faire l'objet d'amélioration continue » (ICH Q10). un tel système doit utiliser la gestion des risques

qualité et fournir les outils de mesure et d'analyse des données statistiques pour identifier les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit. Il repose sur l'ensemble des retours, internes ou externes, faits sur la qualité des produits (réclamations, refus, non-conformités, anomalies, écarts d'audit ...).

- Un **système d'actions correctives et préventives (CAPA)**. Les entreprises pharmaceutiques *doivent* mettre en place un système CAPA pour répondre aux problèmes qualité liés aux réclamations, refus, non-conformités, rappels, déviations ou aux écarts d'audit. Une approche structurée du processus d'investigation doit être adoptée, elle doit avoir pour objectif de déterminer les origines des causes. La méthodologie CAPA permet l'amélioration du produit et du procédé et d'améliorer leur compréhension.

- Un **système de gestion des changements**. Il permet d'asseoir une amélioration continue entreprise de manière efficace et opportune. Il doit fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements. Les changements proposés sont évalués pour s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés et que, une fois initiés, ils ne présenteront pas d'impact délétère sur la qualité des produits.

- La **revue de direction**. Elle permet de vérifier que la performance des procédés et la qualité des produits sont présentes et maîtrisées. Elle inclut les résultats des inspections, audits et toutes autres évaluations dans le but d'identifier les améliorations à apporter, les besoins en formations, l'ordonnancement des ressources

II.3- Responsabilité et rôles de la direction

La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique est en place et est capable de satisfaire aux objectifs de qualité. Le leadership et la participation active de la direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux. Les rôles, responsabilités et autorités sont définis, communiqués et mis en œuvre dans toute l'entreprise. La direction doit :

- Participer à la conception, au déploiement, à la surveillance et au maintien du système qualité mis en place et démontrer un soutien fort et visible à ce dernier,
- Assurer un processus de communication efficace et opportun pour faire remonter les problèmes liés à la qualité,
- Définir les fonctions, rôles et responsabilités en matière de qualité dans l'ensemble de l'organisation,
- Conduire des revues de direction,
- Promouvoir l'amélioration continue,
- Engager les ressources appropriées.

II.4- Amélioration continue du système qualité pharmaceutique

Selon l'ICH Q10, les activités devant être mises en œuvre afin de gérer et d'améliorer en continu le système qualité pharmaceutique sont les suivantes :

- Disposer d'un processus formalisé pour revoir de manière périodique le système qualité. Ce processus doit permettre de mesurer la réalisation des objectifs.

- Gérer de manière efficace la documentation et la communication autour des actions mises en œuvre dans le cadre de la politique qualité de l'entreprise.

o Surveiller les facteurs internes et externes impactant le système qualité, tels que les nouvelles réglementations et recommandations, les innovations, les changements dans l'environnement et les objectifs commerciaux ...

Schéma illustrant les principales caractéristiques du système qualité pharmaceutique (SQP) tel que décrit dans le guide des ICH Q10

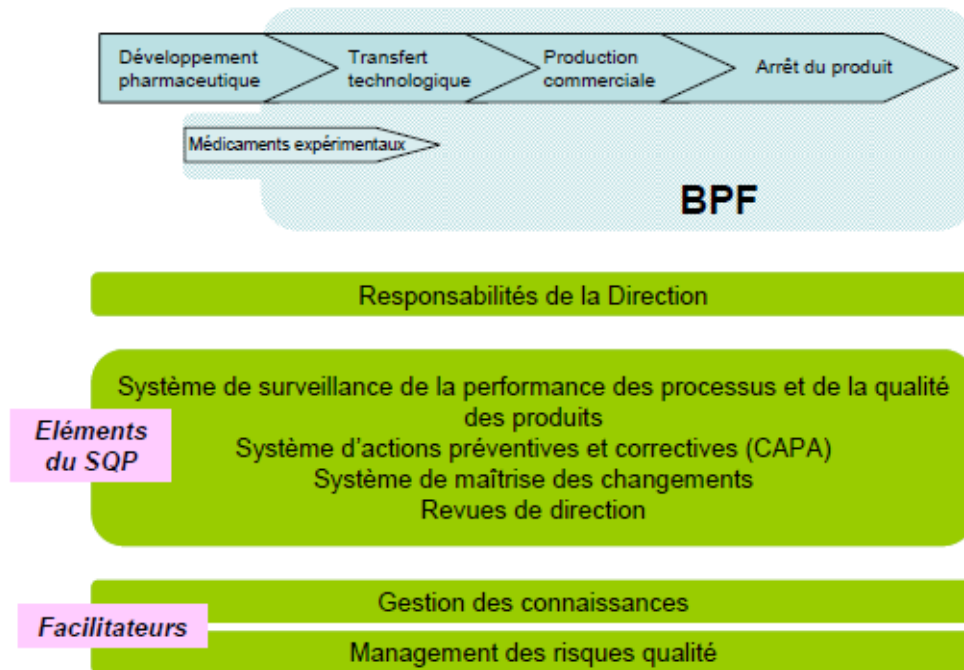


Figure 1 : Schéma illustrant les caractéristiques du SQP selon l'ICH Q10

III. Système de management de la qualité

III.1. Définition du Système de Management de la Qualité (SMQ)

Le système de Management de la Qualité est un système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité. Le but du SMQ est double :

- Garantir l'assurance de qualité du produit, et
- Accroître la satisfaction des clients

Alors, le SMQ est un mode de management d'un organisme centré sur la qualité, basé sur la participation de tous ses membres et visant au succès à long terme par la satisfaction du client et à des avantages pour tous les membres de l'organisme et pour la société

Activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme

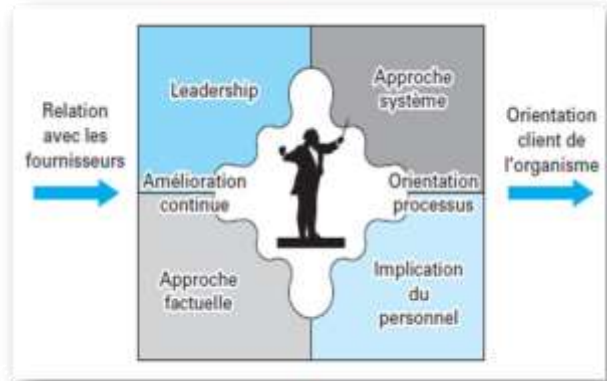
La gestion qualité pharmaceutique permet de concrétiser trois principaux objectifs qui complètent et renforcent les exigences des référentiels :

- *Assurer la réalisation du produit.* il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé et des autorités réglementaires.
- *Etablir et maintenir une phase de maîtrise.* L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus.

- *Faciliter l'amélioration continue.* Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins en qualité.

III.2. Principes de SMQ

Le management de la qualité s'appuie sur huit principes : Orientation client ; Leadership ; Implication du personnel ; Approche processus ; Management par approche système ; Amélioration continue ; Approche factuelle pour la prise de décision ; Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs.



.A. Orientation client Les organismes dépendent de leurs clients ; il convient donc qu'ils en comprennent les besoins de présent et de futur, qu'ils satisfassent leurs exigences et qu'ils s'efforcent d'aller au-delà de leurs attentes. Les avantages clés qui en découlent sont :

Augmentation des recettes résultant de la souplesse et de la rapidité des réactions face aux opportunités du marché ; Efficacité accrue dans l'utilisation des ressources de l'organisme pour augmenter la satisfaction du client ; Plus grande loyauté des clients conduisant à un renouvellement des relations d'affaires.

.B. Leadership

Les dirigeants établissent la finalité et les orientations de l'organisme. Il convient qu'ils créent et maintiennent un environnement interne dans lequel les personnes peuvent pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs de l'organisme. Les avantages clés qui en découlent sont :

Les buts et objectifs de l'organisme sont compris par le personnel et le motivent ; Les activités sont évaluées, alignées et mises en œuvre de façon unifiée ; Les défauts de communication entre les différents niveaux d'un organisme sont réduits au minimum.

.C. Implication du personnel

Les personnes à tous niveaux sont l'essence même d'un organisme, et une totale implication de leur part, permet d'utiliser leurs aptitudes au profit de l'organisme. Les avantages clés qui en découlent sont : Personnel motivé, impliqué et engagé dans l'organisme ; Innovation et créativité pour atteindre les objectifs de l'organisme ; Membres du personnel responsables de leurs performances individuelles ; Personnel soucieux de participer et de contribuer à l'amélioration continue.

.D. Approche processus

Un résultat escompté est atteint de façon plus efficiente lorsque les ressources et activités afférentes sont gérées comme un processus qui est un ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie. Les avantages clés qui en découlent sont :

Coûts et durées de cycle réduits par l'utilisation efficace des ressources.

Résultats améliorés, cohérents et prévisibles. Focalisation sur les opportunités d'amélioration et classement par ordre de priorité.

.E. Management par approche système

Identifier, comprendre et gérer des processus corrélés comme un système, contribuent à l'efficacité et à l'efficience de l'organisme à atteindre ses objectifs. Les avantages clés qui en découlent sont :

Intégration et alignement des processus qui permettront d'atteindre au mieux les résultats désirés ; Aptitude à focaliser les efforts sur les processus clés ; Conférer aux parties intéressées la confiance dans la cohérence, l'efficacité et l'efficience de l'organisme.

.F. Amélioration continue

Il convient que l'amélioration continue de la performance globale d'un organisme soit un objectif permanent de cet organisme. Les avantages clés qui en découlent sont :

Avantage concurrentiel grâce à des capacités organisationnelles améliorées ; Alignement des activités d'amélioration à tous les niveaux par rapport aux objectifs stratégiques de l'organisme ; Souplesse et rapidité de réaction face aux opportunités.

.G. Approche factuelle pour la prise de décision

Les décisions efficaces se fondent sur l'analyse de données et d'informations.

Les avantages clés qui en découlent sont :

Décisions bien informées. Meilleure aptitude à démontrer l'efficacité des décisions antérieures par référence à des données factuelles enregistrées. Augmenter l'aptitude à examiner, mettre en cause et changer les opinions et les décisions.

.H. Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs

Un organisme et ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques augmentent les capacités des deux organismes à créer de la valeur. Les avantages clés qui en découlent sont :

Aptitude accrue à créer de la valeur pour les deux parties. Souplesse et rapidité de réaction face à l'évolution du marché ou des besoins et des attentes du client. Optimisation des coûts et des ressources.

III.3. Manuel qualité

1. Définition du manuel qualité

Le manuel qualité est le document de base de la mise en place d'un SMQ. C'est un document regroupant des informations sur la démarche de management de la qualité de l'entreprise, en commençant par une présentation de cette dernière. C'est un véritable outil de communication interne comme externe, du moins il doit être conçu dans ce sens, bien au-delà d'un simple document administratif.

Le manuel qualité est systématique, son élaboration est obligatoire, son absence peut relever d'une non-conformité. Ce manuel est un outil évolutif et stratégique. Il doit être amené à évoluer tout comme la politique qualité de l'entreprise en constante amélioration continue, par définition. C'est notamment le cas avec l'intégration ces derniers temps des dimensions environnement, développement durable et responsabilité sociétale de l'entreprise. Cela permet d'en faire un véritable outil stratégique de progrès au service de l'entreprise pour mettre en œuvre une démarche globale de management

2. Normes qui exigent le manuel qualité

.A. L'ISO 9001 (Version 2008, paragraphe 4.2.1.a)

Toute société doit établir, documenter, mettre en œuvre et entretenir un système de management de la qualité. La documentation du système de management de la qualité doit comprendre entre autres un manuel qualité. L'étendue de cette documentation peut bien sûr être différente d'une société à l'autre en fonction de son activité, de sa taille, de la complexité des processus, etc...

.B. GMP - EU (chapitre 1, paragraphe 1-7)

« La documentation du système qualité doit contenir le manuel qualité ou documentation équivalente

.C. L'ICH Q10 (Paragraphe 1-8)

Le manuel qualité ou une approche documentaire équivalente pour décrire le système qualité pharmaceutique.

3. Description du manuel qualité

Comme sa présentation et sa structure sont à la libre appréciation de l'entreprise, autant optimiser le travail fourni pour son élaboration et le diffuser de manière large pour faire connaître sa politique qualité auprès de ses différentes cibles externes (clients, prospects, fournisseurs) mais également en interne auprès des collaborateurs. Il peut donc prendre la forme d'un document papier, comme d'une affiche ou d'un site web. Tout est possible.

Les entreprises de petite taille auront un seul manuel qualité alors qu'une entreprise internationale pourra avoir besoin de plusieurs manuels au niveau mondial, national ou régional et d'une hiérarchisation de la documentation plus complexe. Dans tous les cas, le manuel qualité doit être maîtrisé et mis à jour régulièrement.

Le manuel qualité doit servir à assurer la planification, le fonctionnement et la maîtrise efficaces des processus de l'entreprise. C'est un élément clé figurant aux côtés de la politique qualité et des objectifs qualité.

4. Contenu du manuel qualité

Le manuel qualité doit contenir :

- Le domaine d'application du SMQ y compris le détail et la justification des exclusions. (Le domaine d'application permet, le cas échéant, de délimiter les zones géographiques et les activités de l'entreprise - produits / services - à prendre en compte dans le SMQ, Il définit tout ce qui entre dans le champ du système qualité. A contrario, il doit préciser en les justifiant toutes les exclusions éventuelles du système qui ont été décidées).
- Les procédures documentées établies pour le SMQ ou la référence à celles-ci.
- Une description des interactions entre les processus du système de management de la qualité. Le manuel qualité peut comprendre toutes les procédures de l'entreprise détaillées ou simplement leur références. Il doit décrire les différents processus de l'entreprise.

Bibliographie :

1. Dr Joël Keravec. Assurance Qualité des Médicaments PPT. Global Drug Facility.
2. Amel BOUGUETTAYA. Mise en place du système qualité à Proparmal. Mémoire de fin d'étude (Tlemcen) 2014.

3. Organisation internationale de normalisation. NORME INTERNATIONALE ISO 9000. Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire. [Internet] : Deuxième édition ; c2000 [updated 2000 Des 15; cited 2014 Mar 4]. Available from: <http://niits.ru/public/2003/071.pdf>
4. Secrétariat central de l'ISO. Principe du management de la qualité. ISO 9000:2005, ISO 9004:2009. [Internet]. c2012 [updated 2012 Mai ; cited 2014 Fev 23]. Available from: http://www.iso.org/iso/fr/qmp_2012.pdf