

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie intitulé :

INSPECTION DES ETABLISSEMENTS DE
PRODUCTION PHAMACEUTIQUES

Session : Septembre 2022

Présenté et soutenu par :

CHEURFA Nassim
BAKRIA Belkheir

Encadré par :

Dr. S. ARIES

Maitre-assistant en Chimie Minérale

Devant le jury :

Président :

Dr. M.MAHFOUD

Maitre-assistant en Microbiologie

Examinatrice :

Dr. A.BOUCHEKCHOUK

Maitre-assistante en Chimie Minérale

Année universitaire

2021-2022

Remerciements

Nous remercions dieu qui nous a donné la force et la volonté d'accomplir ce modeste travail.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à dieu en premier lieu, et au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre reconnaissance.

*Nous voudrions tout d'abord adresser toute notre gratitude à notre encadreur **Dr S.ARIES Maître-assistant en Chimie Minérale.***

*Nous tenons également à exprimer notre immense gratitude envers a monsieur **DR M.MAHFOUD Maître-assistant en Microbiologie***

*Nous tenons aussi à exprimer notre immense gratitude a **DR A.BOUCHEKHCHOKH Maître-assistante en Chimie Minérale.***

À tous ces intervenants, nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Je dédie ce mémoire :

A vous Maman, BAKRIA Fatna, la lumière de mes jours, tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Puisse Allah vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

A ma famille, ma source d'inspiration, merci d'être à mes côtés toutes ces années, dans tous mes moments d'examens par votre soutien moral et vous belles surprises sucrées. Votre encouragement et votre soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles.

A mon binôme CHEURFA Nassim et toute sa famille, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

A mes collègues NEFRAOUI Bilal et YALAOUI Ayoub, pour leurs conseils, idées et soutien inconditionnel.

A mes amis BACHAR Nadir, HELIS Mohamed et les autres, merci pour votre soutien, votre humour et votre joie de vivre.

A tous les personnels du laboratoire central CHU FRANTZ FANON et surtout monsieur DR M.MAHFOUD pour son soutien et ces orientations.

A tous ceux qui me sont chers.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'établissement de ce travail.

Belkheir

Dédicas

A ma chère mère BENZEMA Tassadit, aucun mot, aussi expressif qu'il soit ne saurait remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation avec un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice. Votre calme, votre patience dont j'ai hérité une modeste partie ont été pour moi le phare pour l'aboutissement de ce travail. Puisse Dieu m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné !

Puisse Dieu vous garder longtemps auprès de nous et vous bénir infiniment !

A mon cher père CHEURFA Mahfoud Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le respect et l'amour que je vous porte. Vous vous êtes investi à me transmettre le sens de la responsabilité, de la persévérance et de la droiture. Vous nous avez inculqué le sens du sacrifice afin de construire notre réussite. Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude. Que Dieu le tout puissant puisse vous bénir, vous accorder une longue vie pleine de bonheur et de satisfaction

A mes chères frères Djelali ,Oualid,Fayçal, Kidane et mes chères sœurs , vous avez été pleins de patience et de dévouement envers moi. Les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma gratitude. Je vous dédie ce travail et vous exhorte au resserrement des liens de la famille dans l'amour, le respect et le courage. Que notre Seigneur vous accorde réussite, bonheur, santé et prospérité !

Et mes amis et confrères khaled ,Oussama ,Bilal, Reda ,Abed elkader ,Youcef, Yakoub ,Abdou, Khiredinne ,Sofiane ;Nassim et le groupe de l'officine ZEMRI MOHEMD , Dalia ,Abou baker , Mahedi ,Rabeh ,et Abed raouef .

Je souhaiterais vous remercier et vous dédier ce travail. Peu importe la distance, je vous garde au fond de mon cœur. Voyez dans ce travail, le témoignage de ma reconnaissance. Puisse Dieu vous garder toujours auprès de moi dans le bonheur et la prospérité

Nassim

Table des matières

Introduction :	1
Problématique :	1
Chapitre I : Généralités	2
1. Notions de bases sur l'industrie pharmaceutique :	2
1.1 Définition :	2
1.2 Réglementation dans l'industrie pharmaceutique :	2
1.2.1 Autorisation :	2
1.2.2 Évaluation :	2
1.2.3 Surveillance :	2
1.2.4 Législation et contrôle :	2
1.2.5 Surveillance et information :	2
1.3 Caractéristiques de l'industrie pharmaceutique :	3
2. Notions de bases sur la qualité pharmaceutique :	3
2.1 Définition de la qualité :	3
2.1.1 Selon les attentes des clients :	3
2.1.2 Selon les organismes de normalisation :	4
3. L'assurance qualité en industrie pharmaceutique :	4
3.1 Historique :	4
3.2 Définition :	5
Chapitre II : Gestion De La Qualité Pharmaceutique.	7
1. Gestion de la qualité :	7
2. systèmes qualité :	7
2.1 Définition :	7
3. Assurance qualité :	8
3.1 Définition :	8
3.2 Les éléments d'assurance qualité :	9
3.2.1 les formations :	9
3.2.1.1 Classement de formations :	9
3.2.2 Hygiène :	9
3.2.2.1 Personnel :	10
3.2.2.2 Locaux et matériel :	10
3.2.3 Les documents :	10
3.2.4 Contrôle de la qualité :	10
3.2.4.1 Rappel de la chaine de contrôle :	11
3.2.4.2.1 Matière première :	11

3.2.4.2.2 En cours de fabrication :	11
3.2.4.2.3 Contrôle du produit fini :	12
3.2.4.2.4 Etudes approfondies périodiques :	12
3.2.5 La validation :	12
3.2.6 Qualification :	14
3.2.7 L'étalonnage :	16
3.2.7.1 Définition :	16
3.2.7.2 Les objectifs de l'étalonnage :	17
3.2.8 L'audit dans le système qualité (audit interne et externe) :	17
3.2.8.1 Généralités :	17
3.2.8.2 Buts de l'audit qualité :	18
3.2.8.3 Les grandes phases de l'audit qualité interne :	18
3.2.8.3.1 Information préalable :	18
3.2.8.3.2 Préparation de la visite :	18
3.2.8.3.3 Réalisation de l'audit qualité interne :	18
3.2.8.3.4 Réunion de clôture et synthèse :	18
3.2.8.3.5 Rapport d'audit qualité :	19
3.2.8.4 Champs ou pratiques de l'audit :	19
3.2.8.5 Suivi des actions correctives :	19
Chapitre III : Bonne pratique de fabrication	20
1. Notions de bonne pratique de fabrication :	20
2. Les bonnes pratiques de fabrication en industrie pharmaceutique.	20
2.1 Système qualité :	20
2.1.1 Les axes du système de la qualité :	21
2.1.1.1 Système qualité pharmaceutique :	21
2.1.1.2 Bonnes pratiques de fabrication des médicaments :	21
2.1.1.3 Contrôle de la Qualité :	21
2.1.1.4 Revue qualité des produits :	21
2.1.1.5 Gestion du risque qualité :	21
2.2 Personnels :	22
2.2.1 Répartition des tâches et des responsabilités	22
2.2.2 Postes clés :	22
2.3 Locaux et matériels :	23
2.3.1 Locaux :	23
2.3.1.1 Zone de production :	23
2.3.1.2 Zones de stockage :	23

2.3.1.3 Zone de contrôle de la qualité :	24
2.3.2 Matériel :	24
2.4 Documentation :	24
2.4.1 Création et contrôle de la documentation :	24
2.4.2 Type de documents	25
2.5 Production :	25
2.5.1 Prévention des défauts pendant la fabrication :	26
2.5.2 Prévention de la contamination croisée pendant la fabrication :	26
2.5.2.1 La prévention :	26
2.5.3 Achats :	26
2.5.4 Réception de fourniture :	27
2.5.5 Contrôle à réception :	27
2.5.6 Étiquetage :	27
2.5.7 Quarantaine :	27
2.5.8 Magasin de stockage des MP et AC :	28
2.5.8.1 Produits finis :	28
2.5.8.2 Produits refusés, récupérés et retournés :	28
2.6 Contrôle qualité :	28
2.6.1 Le CQ du flux de matière :	29
2.6.2 Evaluation de la conformité du PF avant sa libération	29
2.6.3 Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle la qualité ;	29
2.6.4 Documentation :	30
2.6.5 Échantillonnage :	30
2.6.6 Programme de suivi de la stabilité :	30
2.7 Activités externalisées :	31
2.8 Réclamation, défaut qualité et rappel des médicaments :	31
2.8.1 Rappel de médication :	31
2.9 Auto-inspection :	32
3. La gestion de risque	32
3.1 Définition	32
3.2 Classement de risques :	33
3.3 La gestion des risques :	34
3.3.1 La prise de risque :	34
3.3.1.1 Initiation du processus de gestion des risques qualité	35
3.3.1.2 Appréciation du risque	35
3.3.1.3 Maîtrise du risque :	36

Chapitre IV : Les Inspections des Etablissements Pharmaceutiques de Production	37
1. Notions de bases :	37
1.1 Inspection :	37
1.1.1 Définition :	37
1.2 Objectif de l'inspection :	37
2. Composition et missions de comité d'inspection :	38
2.1 Composition de comité d'inspection :	38
2.2 Missions du comité d'inspection :	38
3. l'audit externe :	38
3.1 Définition :	38
3.2 Objectif :	39
3.3 Le protocole d'inspection :	39
3.3.1 Avant l'inspection :	39
3.3.2 Durant une inspection :	39
3.3.3 Observations relatives aux risques :	40
3.3.4 À la fin d'une inspection :	40
3.3.5 Préparation de rapports :	42
3.4 Le rapport d'inspection :	42
4. L'organisation de site de production :	43
4.1 Locaux :	43
4.2 Les équipements :	44
4.3 Le personnel :	44
5. L'inspecteur :	45
5.1 Le rôle de l'inspecteur :	45
5.2 Les privilèges de l'inspecteur :	45
Résumé :	46
Conclusion :	47
La bibliographie :	48

Abréviations :

AC	Articles De Conditionnement
AMM	Autorisations De Mise Sur Le Marché
ANSM	Agence Nationale De Sécurité Du Médicament
AQ	Assurance Qualité
BPD	Bonnes Pratiques De Distribution
BPF	Bonnes Pratiques De Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques De Laboratoire
C	Conformité
CQ	Contrôle Qualité
ISO	International Organisation Of Normalisation
MCMP	Mesure Corrective Mesure Préventive
MP	Matière Première
NC	Non-Conformité
OMS	Organisation Mondiale De Santé
PA	Principe Actif
PI	Produit Importé
PF	Produit Fini
QO	Qualification Opérationnel
QC	Qualification De Conception
QP	Qualification De Performance
QI	Qualification De L'installation
TQC	Total Quality Control

Liste des figures :

Figure 1 : Schéma définissant la qualité selon le point de vue.....	04
Figure 2 : Illustration de la théorie de Jurant.....	05
Figure 3 : Vue d'ensemble des activités de validation.....	13
Figure 4 : La relation entre la validation et la qualification.....	14
Figure 5 : Eléments de bonnes pratiques de fabrication.....	20
Figure 6 : Répartition schématique de la hiérarchie de documents au sein d'une entreprise pharmaceutique.....	25
Figure 7 : Les éléments concernent par le QC.....	29
Figure 8 : Intervention du CQ au niveau du flux de matière.....	29
Figure 9 : Définitions et exemples de danger, risque et dommage	33
Figure 10 : Les différents types de risques qualité	34
Figure 11 : Démarche générale du risque	37

Introduction :

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique stratégique à l'échelle internationale et locale, ce secteur réglemente et régle toute les activités y afférent de la fabrication à la commercialisation des produits pharmaceutiques.

Tout processus de fabrication de control ou de distribution est assujetti à la réglementation en vigueur qui est en parfaite adéquations avec les recommandations internationales. Les bonnes pratiques de fabrication sont la partie qui prend en charge les processus de fabrication et de la phase de production du matériel, l'environnement, l'équipement, la formation et le suivi des règles d'hygiène du personnel autorisé. Chaque étape de ce processus doit être documentée pour prouver le respect total des procédures.

Les inspections des sites de production et de développement des médicaments est une procédure standard effectuée par les autorités réglementaires afin d'assurer un control continue de l'application des bonnes pratiques et l'existence d'un système de qualité pharmaceutique. Cette procédure s'applique aujourd'hui dans la majorité des pays développés possédant les moyens de control et ne se limite pas au territoire de l'autorité mais à toute société désirant la commercialisation des ces produits.

La Fréquence des inspections est basée sur l'analyse des risques, quelque soient les médicaments fabriqués, médicaments de référence ou génériques.

Problématique :

L'Industrie Pharmaceutique Algérienne est un secteur en plein essor, d'une importance majeur pour l'économie nationale. De ce fait, le gouvernement Algérien a pris plusieurs mesures d'accompagnement dans le but de développer une industrie fiable.

Notre problématique se résume en l'absence de procédure et guidelines pour la certification BPF des établissements de production pharmaceutique en Algérie.

- Quelles sont les références règlementaires adoptées pour la certification et/ou l'inspection ?
- Quelles sont les exigences et conditions de l'inspection pharmaceutique ?
- Quelles sont les perspectives de la certification à l'échelle internationale ?

On propose les hypothèses suivantes :

- L'élaboration des références ce font à partir d'une certification BPF établie par le Ministère de Santé.
- L'adoption des guidelines de BPF de l'OMS ou autres, d'une manière officielle afin d'accompagner et d'orienter les industries pharmaceutiques locales.

Chapitre I : Généralités

1. Notions de bases sur l'industrie pharmaceutique :

1.1 Définition :

L'industrie pharmaceutique est une branche de l'industrie qui se consacre à la découverte, au développement, à la fabrication et à la commercialisation de médicaments et produits dédiés à la santé.

L'objectif principal de l'industrie pharmaceutique est de mener un processus de recherche exhaustif qui permet le développement des médicaments. Ceci contribue à la prévention et à la conservation de la santé humaine et animale. De ce fait, l'industrie pharmaceutique a bénéficié de l'énorme avance dans le domaine scientifique et technologique.

Toutes les activités de l'industrie pharmaceutique sont régies par un ensemble de lois, règlements et politiques propres à la législation de chaque pays. Puisque tous les processus de développement, d'approbation, de production et de commercialisation des médicaments sont soumis aux dispositions légales en vigueur dans chaque pays.

1.2 Réglementation dans l'industrie pharmaceutique :

La législation qui régit l'industrie pharmaceutique diffère d'un pays à l'autre. Différentes autorités réglementaires existent dont certaines centrales par région et d'autres locales par pays, et on compte en plus l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme une autorité mondiale qui recommande de prendre en compte les aspects suivants :

1.2.1 Autorisation :

Pour commencer, les gouvernements de chaque pays doivent autoriser tous les processus de production, de distribution et de promotion des médicaments ; De même, les processus d'importation et d'exportation de ces produits. Ceci pour avoir un contrôle strict dans ce domaine.

1.2.2 Évaluation :

Il est également recommandé que les termes tels que la sécurité, le niveau d'efficacité et les aspects de qualité des médicaments soient évalués. Ceci avant d'être autorisé à la commercialisation.

1.2.3 Surveillance :

Évidemment, chaque entreprise qui fabrique, importe et commercialise des médicaments doit être inspectée et surveillée afin de vérifier que ces produits répondent aux exigences de la loi.

1.2.4 Législation et contrôle :

De même, il doit y avoir un ensemble de lois qui réglementent la qualité des produits qui sont fabriqués et commercialisés.

1.2.5 Surveillance et information :

De plus, les institutions responsables doivent inspecter et dépister les effets indésirables que ces médicaments peuvent produire. De même, ils doivent fournir les informations correspondantes à la population générale et aux professionnels de la santé.

1.3 Caractéristiques de l'industrie pharmaceutique :

Naturellement, le secteur de l'industrie pharmaceutique est un secteur caractérisé par une forte intensité de capital. Cela implique qu'une structure de production avec des machines et une technologie sophistiquée est nécessaire pour développer l'ensemble des processus de production.

En effet, cette infrastructure permet de respecter les paramètres de sécurité et de qualité des médicaments. Pour cette raison, les processus de recherche et d'innovation ont également des coûts élevés.

Les principales tendances observées dans cette industrie sont :

- L'établissement d'alliances stratégiques entre pays producteurs de médicaments et entreprises multinationales dédiées à cette industrie.
- La grande spécialisation du travail chez les producteurs de médicaments.
- L'actualisation de l'emballage afin de prolonger la durée de vie utile du produit.
- Liste des différentes disciplines pour obtenir des produits de meilleure qualité et plus différenciés.
- Le registre de la propriété intellectuelle considérant la connaissance comme une valeur ajoutée.
- L'usage de la technologie afin d'avancer la recherche sur le génome humain.

Au total, l'industrie pharmaceutique est une composante très importante de l'économie en général car ses produits sont des produits à haute valeur ajoutée. Pour cette raison, les producteurs nécessitent des investissements élevés en biens d'équipement et des ressources humaines hautement qualifiées pour que les nouveaux médicaments soient de plus en plus efficaces, améliorant la qualité de vie et le bien-être de la société.¹

2. Notions de bases sur la qualité pharmaceutique :

2.1 Définition de la qualité :

La qualité étant une activité, une manière d'être qui touche tous les domaines et tous les êtres humains, il n'est pas possible d'en donner une seule définition. La qualité est un terme beaucoup plus compliqué qu'il n'y paraît. Par exemple, le dictionnaire LAROUSSE donne huit définitions de celle-ci :

- « Aspect, manière d'être de quelque chose, ensemble des modalités sous lesquelles quelque chose se présente. »
- « Ensemble des caractères, des propriétés qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on en attend. »
- « Ce qui rend quelque chose supérieur à la moyenne. »
- « Chacun des aspects positifs de quelque chose qui font qu'il correspond au mieux à ce qu'on en attend. »

2.1.1 Selon les attentes des clients :

¹<https://economy-pedia.com/11034763-pharmaceutical-industry>

Pour pouvoir comprendre et définir le concept la qualité d'un produit, il faut s'attarder sur les différents acteurs qui y participent dans ce cas : les clients. A travers leur point de vue et leurs attentes, il sera possible de mettre en avant une définition de la qualité, et permettra de donner un sens à ce qu'est la qualité en industrie pharmaceutique.²

2.1.2 Selon les organismes de normalisation :

L'International Standardisation Organisation ou Organisation Internationale pour la normalisation (ISO), met en place des normes internationales pertinentes pour les entreprises, élaborées par des professionnels. La qualité fait partie des domaines traités plus schéma

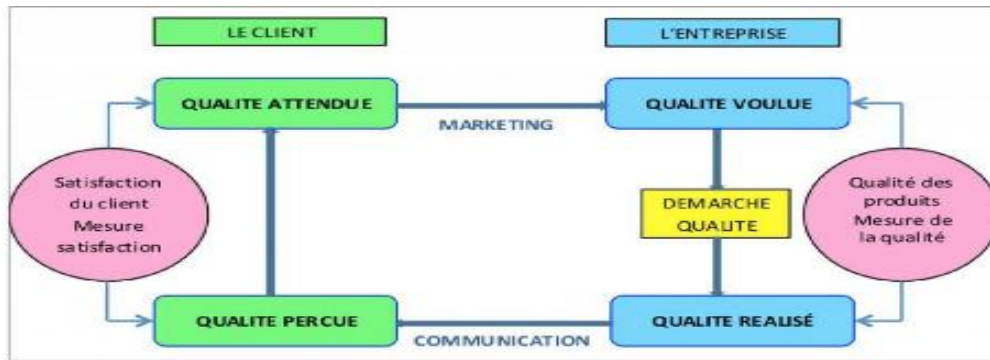


Figure 1 : schéma définissant la qualité selon le point de vue.³

3. L'assurance qualité en industrie pharmaceutique :

3.1 Historique :

L'essor de l'assurance qualité va se faire au sortir de la seconde guerre Mondiale, au Japon.

Trois Gouros de la qualité William Edwards Deming (disciple de Shewart), Joseph Moses Juran et Armand Vallin Feigenbaum, vont aller enseigner leur savoir-faire pour aider les industries Japonaises à se reconstruire après la guerre, et instaurer de nouvelles notions comme le management, la gestion de la qualité et la qualité totale. Deming est le premier à s'y rendre afin d'enseigner le principe d'échantillonnage qu'il a inventé avec Shewart. Mais en plus de cette méthode, il va mettre en avant la notion de management. Il démontre que la qualité s'obtient et est dépendante de l'implication des clients, fournisseurs, la direction et les employés. Il va élaborer ensemble de règles aidant au management de la qualité.⁴

Pour Deming, le mauvais management est responsable à 94% de la non-qualité.

Le management de la qualité et la résolution des problèmes reposent sur un cycle qui consiste à prévoir ce que on veut faire (Plan); faire ce que on a prévu (Do); contrôler ce que on a fait (Check); agir sur les problèmes (Act): C'est le cycle de Deming.

² Patrice Tremblay, Mesurer la satisfaction et les attentes des clients, éd. Centre d'Expertise des Grands Organismes, Septembre 2006, P. 12.

³ « A propos de l'ISO », ISO. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.iso.org/iso/fr/home/about.htm>. [Consulté le: 27-août-2022]

⁴ W. E. Deming, Out of the Crisis, Reprint. Cambridge, Mass.: MIT Press, 2000

Le second qualicien à se rendre au Japon est Joseph Moses Juran qui va enseigner aux industriels Japonais la notion de gestion de la qualité. Il va aider les Japonais à mieux appliquer et comprendre les concepts de la qualité. Juran va mettre en avant trois points mieux connus sous le nom de Trilogie de Juran⁵ qui consiste à :

- Planifier la qualité
- Contrôler la qualité
- Améliorer la qualité

Cette trilogie permet de mettre en avant les coûts évitables et inévitables de la qualité. Il montre qu'il est aussi efficace pour une entreprise, de s'améliorer et avoir un produit de qualité en ayant une meilleure compréhension des relations, entre la planification du processus, son contrôle et son amélioration continue ; que de regarder le critère économique.

Le but de Juran est de réduire le cout de la non-qualité. Pour Juran, la gestion financière et la qualité sont assimilées.⁶

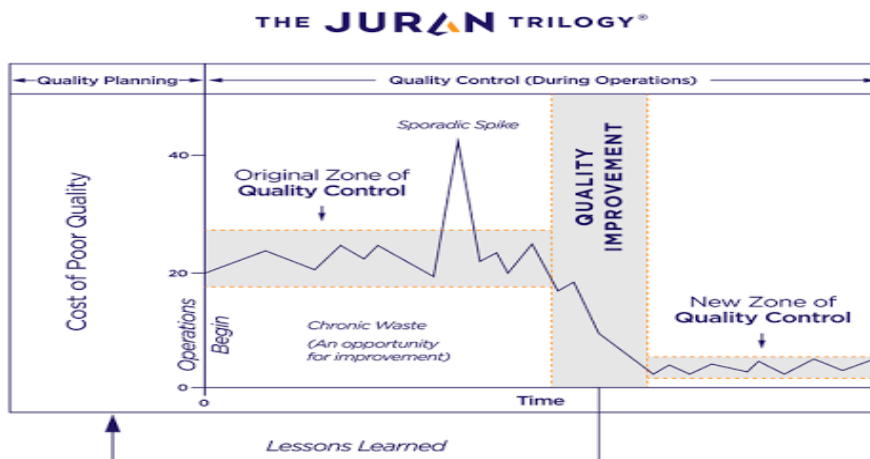


Figure 2 : illustration de la théorie de Juran.⁶

3.2 Définition :

Selon la norme ISO 9000 version 2005, l'assurance qualité (AQ) est la "Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites"([ISO, 2005]. Toutes activités ou actions ayant une possible influence sur la qualité du médicament doivent être englobées dans le concept d'AQ. C'est une discipline qui a pour but la prévention de la non-qualité plutôt que la détection.

Elle permet également de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition.

⁵ Juran Institute, « The Juran Trilogy Model The Universal Sequences of Quality Planning, Quality Control, and Quality Improvement »

En prévenant une non-qualité et en corrigeant les dysfonctionnements décelés, l'AQ vise à garantir la production d'un produit de qualité grâce à la maîtrise de ses processus (actions et l'activité de l'entreprise).⁶

Un dernier qualiticien va se rendre au Japon, il s'agit de Feigenbaum, qui va mettre en avant le principe du Total Quality Control (TQC). Ce principe a pour but de maîtriser la qualité du produit durant tout son parcours, du développement au produit final en passant par la satisfaction du client. Feigenbaum, croit que les entreprises commettent une erreur en se basant sur les seuls contrôles statistiques pour contrôler la qualité.

Ces contrôles statistiques ne sont pour lui en fait qu'un simple sous processus de la qualité totale. Pour lui, toutes matières entrantes, design de produit, processus... doivent être contrôlés du fait qu'ils ont une influence sur la qualité du produit.⁷

⁶ « ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481. [Consulté le: 30-août-2022].

⁷ « adsp n° 35 - Accréditation et qualité des soins hospitaliers ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=67>. [Consulté le: 27-août-2022]

Chapitre II : Gestion De La Qualité Pharmaceutique.

La qualité est un domaine très vaste qui peut être interprété de différentes manières selon le point de vue où l'on se trouve. Que l'on soit client ou producteur, la qualité sera perçue différemment.

1. Gestion de la qualité :

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 » sont :

- Une infrastructure appropriée ou « système qualité », qui englobe la structure organisationnelle, les procédures, les processus et les ressources ;
- Des actions systématiques nécessaires pour s'assurer que le produit satisfait les exigences de qualité requises. L'ensemble de ces actions représente l' « assurance qualité ».
- La gestion qualité pharmaceutique permet de concrétiser 3 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 approprié.
 - Etablir et maintenir une phase de maîtrise dont 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 des processus.
 - Faciliter l'amélioration continue afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins en qualité.⁸

2. systèmes qualité :

2.1 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.

Un système qualité approprié pour la fabrication de médicaments doit garantir que :

- Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques adoptées ;

⁸ICH, Système Qualité Pharmaceutique, comité directeur de l'ICH, juin 2008. [Consulté le 02-avril-2022]

- Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;
- Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- Le stockage, la distribution et la manipulation des produits finis assurent la préservation de la qualité pendant toute leur période de validité.

Pour mettre en place un tel système, les ICH Q10 proposent l'utilisation de la gestion des connaissances et des risques qualité comme facilitateurs

3. Assurance qualité :

3.1 Définition :

Selon la norme ISO 9000:2005, l'assurance qualité (AQ) est la partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites [ISO, 2005].⁹

L'assurance de la qualité, c'est :

- Assurer la conformité et la qualité du produit
- Garantir l'homogénéité du lot
- Garantir la reproductibilité des fabrications
- Garantir l'historique et la traçabilité
- Assurer la sécurité du patient.
- Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis...

Toutes activités ou actions ayant une possible influence sur la qualité du médicament doivent être englobées dans le concept d'AQ. C'est une discipline qui a pour but la prévention de la non-qualité plutôt que la détection. Elle permet également de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition. En prévenant une non-qualité et en corrigeant les dysfonctionnements décelés, l'AQ vise garantir la production d'un produit de qualité grâce à la maîtrise de ses processus (actions et activités de l'entreprise). C'est à dire que pour avoir un produit de qualité, il faut maîtriser tous les domaines, de la conception au développement à l'achat de packaging, de matière, mais également l'organisation, le savoir-faire, le matériel et les compétences nécessaires à l'activité.

Le système qualité va permettre de planifier, de réaliser, de contrôler et d'agir et / ou d'ajuster les activités, les actions dans le but d'atteindre les objectifs.¹⁰

⁹« ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481. consulté le 06/04/2022.

¹⁰ A. V. Feigenbaum, Total Quality Control, Revised (Fortieth Anniversary Edition), Volume 1. Princeton, N.J.: McGraw-Hill, 1991.

3.2 Les éléments d'assurance qualité :

3.2.1 les formations :

Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et de stockage, ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.¹¹

3.2.1.1 Classement de formations :

La formation peut être divisée en :

- Formation de base : Y compris les aspects théoriques et pratiques Concepts d'AQ et de BPF. Garantir tous ceux qui doivent entrer dans les zones de production ou les laboratoires de contrôle, et toutes les personnes dont les activités peuvent affecter leur qualité produit
- Formation spéciale : Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple les zones à atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.
- Formation des nouvelles recrues : les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le responsable de la production, soit par le responsable du contrôle qualité. Les enregistrements de formation doivent être conservés.¹²

3.2.2 Hygiène :

La fabrication des médicaments est une tâche noble et lourde à la fois : noble parce qu'elle concerne la capitale santé ; lourde car toute erreur, du moins d'ordre hygiénique, peut entraîner des répercussions néfastes directes ou indirectes sur le patient, pouvant même mettre en jeu son pronostic vital.

Pour cela l'hygiène est appliquée par des éléments nécessaires parmi lesquels :

¹¹Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016

¹² Meiouet M. répertoire de la législation pharmaceutique au Maroc : ensemble des textes législatifs et réglementaires relatifs à la pharmacie. Editions Synoptique franco-arabe ; 1999

3.2.2.1 Personnel :

L'application des BPF, la fabrication et le contrôle des médicaments reposent sur le personnel, Pour cette raison, le guide des BPF indique que le fabricant doit disposer de personnel qualifié, en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent, il impose aussi :

- Une répartition rigoureuse des tâches et des responsabilités ;
- Une formation initiale et continue appropriée aux tâches attribuées de même que des instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée ;
- Enfin, une motivation entretenue par l'information et la communication dans entreprise.

Le programme de formation générale doit inclure une partie spécialement réservée à ce sujet.

3.2.2.2 Locaux et matériel :

En matière de système d'assurance de qualité point n'est besoin de disposer de locaux neufs et ultramodernes. Il suffit de l'adapter à l'objectif visé, d'assurer la cohérence dans leur usage, en particulier en matière de circulation du personnel, des matériaux et d'organisation de l'espace.¹³

3.2.3 Les documents :

Une bonne documentation est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité ; elle doit donc couvrir tous les aspects des bonnes pratiques de fabrication. Une documentation écrite et claire prévient les erreurs inhérentes aux communications verbales et permet de retracer l'historique d'un lot.

De plus, elle facilite le dialogue entre exécutants et constitue une base pour la formation du personnel.

Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et relevés, compte rendus et enregistrements des différentes opérations ne doivent pas contenir d'erreurs et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour.

On distingue deux types de documents écrits :

- Les procédures : elles acheminent l'information descendante de l'encadrement vers le personnel d'exécution, elles donnent des instructions précises pour produire et pour contrôler ;
- Les recueils de données : ils véhiculent l'information ascendante et permettent de recueillir toutes les informations données concernant les opérations en cours de production et de contrôle¹⁴

3.2.4 Contrôle de la qualité :

Le contrôle de la qualité est une partie des BPF qui concerne les opérations de vérification du niveau de qualité par l'intermédiaire des laboratoires de contrôle. Le contrôle est la vérification de la conformité à des

¹³Annexe à la décision N°08/2010/CM/UEMOA, guide de Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques à usage humain dans les états membres de l'UEMOA, 2010

¹⁴**Robert A.Nash, Alfred H.Wachter**, Pharmaceutical process validation, Development Documentation, An international third edition, Revised and expanded, New York

normes préétablies, il est suivi d'un jugement. La vérification du niveau de qualité se fait sur des échantillons représentatifs.¹⁵

Le contrôle de qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement de la documentation et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de la vente ou de la distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.¹⁶

Dans une entreprise pharmaceutique, le département de contrôle de la qualité est placé sous l'autorité d'une personne qui doit posséder une qualification et une expérience suffisante et disposer d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle suffisamment équipés.

L'indépendance de ce département par rapport à celui de la production est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité.

Un bon contrôle nécessite :

- Un bon système de prélèvements d'échantillons représentatifs de l'homogénéité d'un lot ;
- Un bon système d'analyses subséquentes sur ces échantillons (bonnes pratiques de laboratoire de contrôle) ;
- Un examen critique du dossier de fabrication des lots de produits finis ;
- Une prise de décision : libération ou rejet.¹⁷

3.2.4.1 Rappel de la chaîne de contrôle :

Pour un produit donné, de nombreux contrôles sont effectués à différents stades de sa fabrication. Il s'agit à chaque fois de vérifier la conformité à des normes préétablies dans la période de recherche et de développement.

3.2.4.2.1 Matière première :

De plus en plus, on tient compte pour leur contrôle du système d'assurance de la qualité du fournisseur.

3.2.4.2.2 En cours de fabrication :

C'est un contrôle qui peut être lourd au départ mais qui pourra s'alléger par la suite en fonction de la régularité des premières fonctions donc de l'expérience acquise.

Pour ce contrôle, on peut distinguer les contrôles des produits à différents stades intermédiaires et les contrôles du bon fonctionnement du matériel de fabrication.

Les appareils doivent au préalable avoir subi des épreuves de qualification et les procédés de validation.¹⁸

¹⁵ **Pascal Wehrlé**, Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique, Maloine, Paris 2007

¹⁶ Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires, Partie 15, Chapitre 6 : Contrôle de la qualité [site web]

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c06be319a8cd6d04669d4e9a411bcdb0.pdf,

¹⁷ **Pharmapproach**, In-Process Quality Control (IPQC) of Pharmaceutical Dosage Forms,, **30/08/2019** [site web] <https://www.pharmapproach.com/in-process-quality-control-ipqc-pharmaceutical-dosage-forms/>,

¹⁸ OMS, assurance de la qualité, recueil des directives et autres documents volume 1, Genève, 1998

3.2.4.2.3 Contrôle du produit fini :

C'est la vérification classique de la conformité à des spécifications préétablies :

- Avant la mise en vente, c'est-à-dire immédiatement après la fabrication, ils conditionnent la libération des lots ;
- Après la mise en vente, ce sont des vérifications de bonne conservation dans des conditions diverses.

3.2.4.2.4 Etudes approfondies périodiques :

Les contrôles précédents apportent les bonnes garanties de qualité mais ne permettent pas de déceler à temps toutes les dérives cachées.

Par une véritable dissection du produit, il s'agit de vérifier l'absence des défauts peu apparents. Des audits périodiques peuvent éviter une amplification des dérives qui, si elles ne sont pas décelées dès leur début, peuvent coûter cher.

3.2.5 La validation :

La validation est définie comme :

Etablissement des preuves documentées qui fournissent un degré élevé d'assurance qu'un processus, un système, un équipement ou un test produira systématiquement les résultats souhaités en fonction des spécifications et d'attributs de qualité prédéterminés.

Selon l'OMS : La validation se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue.¹⁹

Cette validation suppose une terminologie et méthodologie (plan de validation) précises. Le programme de validation comprend trois lots successifs au stade pilote puis au stade production. Ce programme fait partie intégrante du dossier technique commun (module3 : Qualité).²⁰

¹⁹Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.

²⁰Livre « pharmacotechnie industrielle » : Yves Rossetto avec collaboration de 40 professionnels de l'industrie pharmaceutique.

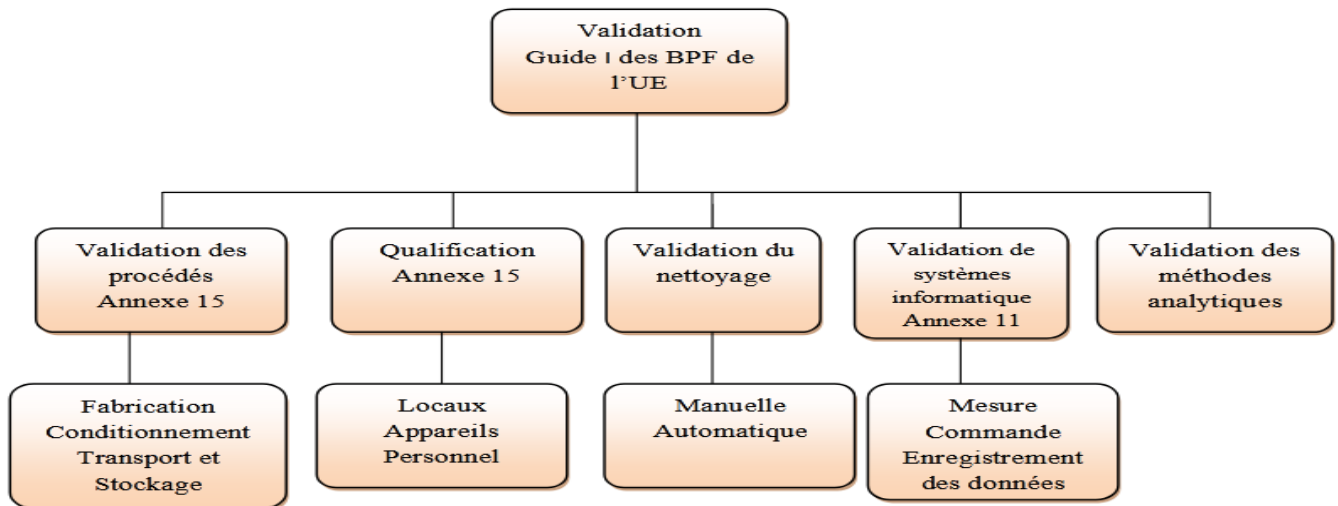


Figure 3 : Vue d'ensemble des activités de validation²¹

Pourquoi valider ?

La validation est une exigence réglementaire que les industriels sont tenus d'appliquer (dossier d'AMM, BPF...). Elle s'applique à tous les systèmes intervenant dans le processus de production et touchant d'une manière directe ou indirecte la qualité du produit fabriqué, tels que : les locaux, les équipements, les fluides, les procédés (fabrication, analytique, ...) et la conception. Le but de la validation est d'apporter les preuves de la faisabilité, de la fiabilité et de la reproductibilité du procédé, c'est à dire que le produit fabriqué sera de qualité constante et conforme aux spécifications requises. C'est un élément du système d'assurance qualité.²²

Rôle de la validation de procédé est de démontrer :

Qu'en utilisant un procédé défini en recherche et développement avec une bonne connaissance des paramètres critiques exerçant une influence sur la qualité

Qu'en utilisant de l'appareillage qualifié et calibré localisé dans les locaux qualifiés et adaptés

Qu'en faisant appel à du personnel formé et qualifié on obtient une parfaite reproductibilité des caractéristiques du produit.²³

Que doit-on valider ?

Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.

²¹Livre blanc BINDER 2016 Validation et qualification dans un environnement régulé (file:///C:/Users/Acer/Downloads/2016_10_WP_Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment_FR%20(1).pdf). Consulté le 22/04/2022

²² BENMOUSSA A. Comment envisager une transposition industrielle : exemple d'une adaptation Industrielle d'un procédé de fabrication de comprimés 2012.

²³livre « pharmacotechnie industrielle » : Yves rossetto avec collaboration de 40 professionnels de l'industrie pharmaceutique.

Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.²⁴

On réalise des études de validation pour les essais analytiques, le matériel, les systèmes de ventilation, d'adduction d'eau et de vapeur dans les établissements et pour des méthodes, comme les procédés de fabrication, le nettoyage, la stérilisation, le remplissage stérile ou la lyophilisation.²⁵

3.2.6 Qualification :

La qualification est définie comme :

L'action documentée de montrer que tout équipement fonctionne correctement et conduit systématiquement aux résultats escomptés. La relation entre « validation » et « qualification » est illustrée dans la figure ci-dessous.



Figure 4 : La relation entre la validation et la qualification²⁶

La qualification d'un équipement se fait en plusieurs étapes :

A- Qualification de conception (QC) :

²⁴Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.

²⁵Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 : Validation: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.02_fre.pdf;jsessionid=7FC1FBE123D0B599BC8788FBB9DD2DE7?sequence=2

²⁶<https://www.pharmaguideline.com/2017/09/validation-program-in-pharmaceutical.html> .consulté le 18/02/2022

Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements peut être la qualification de la conception (QC).²⁷

La qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception. Elle est tout simplement la : « Vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements convient pour l'objectif visé ». ²⁸

Elle est aussi définie comme étant un examen documenté des spécifications et des caractéristiques de l'équipement / du système afin de garantir sa compatibilité avec la production prévue ou l'utilisation du contrôle de la qualité. Cela nécessite la génération d'un énoncé formel des exigences du service utilisateur et des utilisations prévues de l'équipement du système. Cela peut également inclure la réalisation d'une évaluation du fournisseur, dont le but est d'évaluer que fournisseur utilisera ou a utilisé une méthodologie organisée pour fabriquer et assurer la qualité de l'équipement ou du système à fournir (c'est-à-dire : un audit du système de gestion de la qualité).²⁹

B- Qualification d'installation (QI) :

La qualification de l'installation (QI) doit être réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications. C'est une : Vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

Ce document doit être rédigé pour tout matériel et système intervenant dans des processus critiques et utilisé dans l'établissement.³⁰

Il s'agit de la preuve que l'équipement ou le système est construit conformément à la conception spécifiée et installé conformément aux instructions du fabricant et aux exigences techniques.³¹

C- Qualification opérationnel (QO) :

C'est la vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées. Ces preuves documentées établissent que l'équipement ou le système

²⁷ AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ : Bonnes pratiques de fabrication : Bulletin officiel N o 2009/9 bis Fascicule spécial.

²⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.

²⁹ <https://www.pharmaguideline.com/2017/09/validation-program-in-pharmaceutical.html> .consulté le 20/04/2022

³⁰ Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 : Validation: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.02_fre.pdf;jsessionid=7FC1FBE123D0B599BC8788FBB9DD2DE7?sequence=2

³¹ <https://www.pharmaguideline.com/2017/09/validation-program-in-pharmaceutical.html> .consulté le 20/04/2022

fonctionne comme prévu par rapport à un ensemble prédéterminé de limites de fonctionnement et de tolérance.

Ce document relatif à la QO doit renfermer des informations sur l'étalonnage du matériel ou du système, les activités avant exploitation, le fonctionnement habituel et les critères d'acceptation. La qualification opérationnelle doit être effectuée après ou en conjonction avec la qualification d'installation. Elle doit être terminée avant l'utilisation en production.

D- Qualification de performance (QP) :

Cette partie de la validation du matériel et des systèmes intervient après la réalisation, l'examen et l'approbation de la qualification des installations et de la qualification opérationnelle.

C'est une vérification documentée attestant que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit.

La QP s'agit de l'établissement de preuves qu'un équipement ou système remplit l'usage prévu et la fonction spécifiée de manière fiable et reproductible. Cela implique généralement de tester des propriétés physiques, chimiques ou microbiennes représentant les points de consigne optimaux à utiliser pour la fabrication par l'équipement ou le système.³²

3.2.7 L'étalonnage :

3.2.7.1 Définition :

La définition officielle de l'étalonnage est la suivante : ***il s'agit d'une comparaison documentée entre un instrument de mesure à étalonner et un instrument de référence traçable.***

L'étalon de référence est aussi parfois appelé « calibrateur ». Logiquement, l'instrument de référence est plus précis que l'instrument à étalonner. L'instrument de référence doit lui-même être étalonné de manière traçable (nous reviendrons sur ce sujet plus loin).

La définition de l'étalonnage inclut le mot « documenté ». Cela signifie que toute comparaison d'étalonnage doit être enregistrée. Ce document s'appelle la plupart du temps « **certificat d'étalonnage** ». ³³

L'étalonnage ou l'étude de comparaison est une recherche du meilleur savoir-faire professionnel en vue d'une utilisation ou d'une adaptation à l'entreprise qui peut ainsi atteindre une meilleure performance. L'étalonnage recherche ce qui se fait de mieux pour en tirer profit, avec un objectif principal : améliorer les performances de l'entreprise.

C'est un processus continu et systématique d'évaluation dans le but d'améliorer des produits, services et méthodes d'une entreprise par rapport à ceux des concurrents et des entreprises reconnues comme étant les meilleures.³⁴

³²Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.

³³Bureau International des Poids et Mesures. <https://www.bipm.org/fr/about-us/> consulté le 25/04/2022

3.2.7.2 Les objectifs de l'étalonnage :

Les objectifs premiers de l'étalonnage qui résument tous les autres sont l'obtention d'un avantage concurrentiel durable et l'amélioration de la performance.

L'étalonnage est une méthode pour progresser, améliorer la performance. Par essence, il consiste à observer et à apprendre des autres, par comparaison avec soi-même. La performance et le comportement ne sont pas statiques : ils évoluent avec le temps. C'est pourquoi l'étalonnage est un outil à long terme. C'est une méthode qui implique l'ensemble de la structure pour rechercher les meilleurs. Procéder à l'extérieur de l'entreprise pas seulement pour les meilleures performances mais aussi pour la façon de les obtenir. C'est un outil qui consiste à rechercher ce qui se fait de mieux pour en tirer profit avec deux objectifs : améliorer les performances de l'entreprise et débloquer les schémas mentaux préexistants en vue d'un changement durable³⁵

3.2.8 L'audit dans le système qualité (audit interne et externe) :

3.2.8.1 Généralités :

On entend par audit qualité, une opération faite de façon périodique. Sa finalité est de s'assurer de la mise en œuvre et le respect des BPF ainsi que de proposer aux responsables d'éventuelles mesures correctives.

L'auto-inspection doit être menée par des personnes compétentes dans leur domaine et familières des BPF, choisies à cet effet et appartenant à l'entreprise ou venant de l'extérieur³⁶.

L'audit qualité fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus, Les questions de personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité.

Des audits qualité doivent être conduits, 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.

Tous les audits qualité doivent faire l'objet d'un compte rendu. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant les auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement doivent également être élaborés.³⁷

³⁴ Camp C Robert, *le benchmarking pour atteindre l'excellence et dépasser vos concurrents*, p.23. éditions d'organisation 1997

³⁵ Bengt K , *le benchmarking, un indicateur d'excellence en matière de qualité et de productivité P* . 45. Editions Masson 1997

³⁶ Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques, OMS, Genève, 1998

3.2.8.2 Buts de l'audit qualité :

L'audit qualité permet au pharmacien responsable de s'assurer et de vérifier que le système qualité fonctionne. Elle permet également de s'assurer que les moyens nécessaires à l'obtention de la qualité (personnel, matériel, locaux...) sont disponibles et utilisés au mieux, tout en prenant en compte les objectifs économiques de l'entreprise.

L'audit qualité doit participer à l'amélioration de la qualité des produits, l'efficacité du travail ainsi que la sécurité des personnes.

3.2.8.3 Les grandes phases de l'audit qualité interne :

Les différentes phases de l'audit qualité interne sont :

3.2.8.3.1 Information préalable :

L'auditeur informe par écrit le responsable du service.

Les données suivantes sont communiquées : date, bien/service, durée, thème/sujet, domaine d'application, nom des participants (nom des auditeurs et précisions sur le rôle de chacun des membres).

3.2.8.3.2 Préparation de la visite :

But : Définition des points suivants :

- Référentiel(s) avec préparation ou non de questionnaire ;
- Sujet et organisation de la visite (diagramme de flux, avec un bref descriptif de chaque étape) ;
- Questions clefs à poser, points critiques.

Etapes : Préparation de l'audit par l'auditeur :

- Etablissement d'une liste des questions clefs au responsable audit ;
- Présentation d'un plan à l'équipe audit ;
- Discussion : modifications éventuelles du plan ou check-list ;
- Définition avec le responsable du secteur audité, des interlocuteurs du secteur visite

3.2.8.3.3 Réalisation de l'audit qualité interne :

L'audit commence par un rappel du plan et de l'organisation de la visite.

Au cours de la visite est effectué le recueil des observations points positifs et écarts constatés par rapport au (x) référentiel (s) suivi(s).

3.2.8.3.4 Réunion de clôture et synthèse :

Effectuer la synthèse en présence de l'équipe audit et du responsable du secteur audité, présenter les points positifs et les écarts constatés.

³⁷ GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par les décisions des 30 décembre 2016, 6 mai 2019 et 26 novembre 2020

3.2.8.3.5 Rapport d'audit qualité :

A l'issue de la visite, un compte rendu doit être rédigé par le responsable audit qualité interne. Le rapport doit refléter fidèlement l'esprit et le contenu de l'audit. Le rédacteur du rapport doit être le plus objectif possible afin d'éviter toute interprétation.

3.2.8.4 Champs ou pratiques de l'audit :

Plusieurs types d'audits peuvent être « subis » ou réalisés : audit de système, de procédé, de secteur ou de produit. En fonction des contraintes d'organisation, géographiques ou documentaires ces différents types permettent :

- Une vision globale ou une vision approfondie ;
- Une évaluation de la cohérence ;
- Une extension de l'expérience à d'autres secteurs ou activités.

3.2.8.5 Suivi des actions correctives :

Un suivi des actions correctives à réaliser doit être effectué avec une fréquence régulière. Les relances peuvent se présenter sous forme de tableau avec un espace réserve aux commentaires, permettant au responsable de l'action de répondre directement avec visa et date. Les réponses sont à retourner au responsable audit interne qui en assurera le suivi.

On peut envisager d'utiliser une fiche de suivi, facilement informatisable elle sert de support aux échanges documentés entre les différents secteurs responsables des actions de correction, correctives et préventives et l'assurance qualité, chargée de la vérification de la mise en place de ces mesures. L'exploitation de ces fiches permettra d'envoyer régulièrement aux secteurs impliqués un bilan des écarts en attente de résolution, et aux dirigeants de l'entreprise une synthèse de l'état d'avancement des plans d'action.³⁸

³⁸ Arrêté N° 91-4320/MS-AS-PF/CAB du 03 /11/1991, fixant les règles relatives aux établissements de fabrication de produits pharmaceutiques, et les règles de bonnes pratiques de fabrication

Chapitre III : Bonne pratique de fabrication

1. Notions de bonne pratique de fabrication :

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme suit : « 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 ».

Les BPF portent sur tous les aspects du processus de fabrication : un processus de fabrication déterminé ; des étapes de fabrication critiques validées ; des locaux, un stockage et un transport convenables ; un personnel de production et de contrôle de la qualité qualifié et entraîné ; des installations de laboratoire suffisantes ; des instructions et des modes opératoires écrits approuvés ; des dossiers montrant toutes les étapes des méthodes précises qui ont été appliquées la traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de traitement et de distribution des lots ; des systèmes d'enregistrement et d'examen des plaintes.³⁹

2. Les bonnes pratiques de fabrication en industrie pharmaceutique.

Nous avons étiqueté neuf chapitres de bonnes pratiques de fabrication, dont chacun comprend plusieurs paragraphes numérotés appropriés au sujet traité, mais commence toujours par une introduction aux principes applicables.



Figure 5 : Eléments de bonnes pratiques de fabrication⁴⁰

2.1 Système qualité :

La personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert

³⁹ Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 : Modes opératoires normalisés et formules originales de fabrication

⁴⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016

la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs.

2.1.1 Les axes du système de la qualité :

2.1.1.1 Système qualité pharmaceutique :

La gestion de la 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 dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre

2.1.1.2 Bonnes pratiques de fabrication des médicaments :

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité

2.1.1.3 Contrôle de la Qualité :

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité

2.1.1.4 Revue qualité des produits :

Des revues qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées régulièrement afin de vérifier la respectabilité des procédés existants,

Le fabricant, l'exploitant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, quand ils sont différents, doivent examiner les résultats de cette revue et évaluer la nécessité de mettre en œuvre des actions correctives et / ou préventives ou d'effectuer toute revalidation, dans le cadre du système qualité pharmaceutique.

2.1.1.5 Gestion du risque qualité :

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.

2.2 Personnels :

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent.⁴¹

2.2.1 Répartition des tâches et des responsabilités

Le fabricant doit procéder à l'établissement d'un organigramme de l'entreprise fixant les positions hiérarchiques, et à une répartition rigoureuse des responsabilités individuelles qui doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit.

Les tâches spécifiques du personnel d'encadrement doivent être détaillées dans des « fiches de fonctions ». Au besoin et par délégation, des remplaçants désignés et possédant des qualifications adéquates peuvent exercer les fonctions du personnel d'encadrement. Cette distribution des tâches permet de savoir à tout moment qui dépend de qui, qui a autorité sur qui et qui fait (ou a fait) quoi.⁴²

2.2.2 Postes clés :

La direction, à laquelle participe le pharmacien responsable, doit nommer des postes clés, incluant le responsable de la production et le responsable du contrôle de la qualité. Les postes clés doivent normalement être occupés par du personnel travaillant à temps plein. Les responsables des services production et contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre.

Le responsable de la production assume généralement les tâches suivantes :

- S'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes, en vue d'obtenir la qualité requise ;
- Approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte exécution ;
- S'assurer que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne autorisée ;
- S'assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ainsi que leur qualification ;
- S'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
- S'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est assurée et adaptée aux besoins.

Le responsable du contrôle de la qualité assume généralement les tâches suivantes :

- Accepter ou refuser, selon ce qu'il juge approprié, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;
- S'assurer que tous les contrôles requis ont bien été effectués et que les dossiers correspondants ont été évalués ;
- Approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;

⁴²Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. 9ème édition, Masson ; 2009 ; p : 9-35

- Agréer et contrôler les sous-traitants analytiques ;
- S'assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ainsi que leur qualification ;
- S'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
- S'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est réalisée et adaptée aux besoins.

Les responsables de la production, du contrôle de la qualité et, s'il y a lieu, de l'assurance de la qualité ou le responsable de l'unité qualité se partagent, ou exercent conjointement, certaines tâches en rapport avec la qualité - incluant notamment la conception, la mise en œuvre efficace, le suivi et la maintenance du système qualité pharmaceutique. Cela peut comprendre, sous réserve des dispositions législatives nationales.

2.3 Locaux et matériels :

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

2.3.1 Locaux :

Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement sans que cela ne présente aucun risque pour la qualité des produits. L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés pour assurer que la qualité du produit soit sauvegardée.

2.3.1.1 Zone de production :

La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriée des installations de fabrication. Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour évaluer et contrôler les risques.

2.3.1.2 Zones de stockage :

Ils doivent être spacieux, propres, conçus et accommodants Assurer des conditions de stockage correctes pour les différentes catégories produit.

Les paramètres de température et d'humidité doivent être mesurés régulièrement et dans des limites acceptables. Les produits mis en quarantaine, rejetés, rappelés ou retournés doivent être en bon état Identifier les différents domaines où les produits à haute activité doivent être conservés en lieu sûr.

2.3.1.3 Zone de contrôle de la qualité :

Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.

Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers. Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles, des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité par exemple. Des exigences spéciales s'imposent dans les laboratoires où l'on manipule des substances particulières, tels que des échantillons de produits biologiques ou radioactifs ⁴³

2.3.1.4 Zones annexes :

Ces zones doivent être séparées des zones précédemment citées, on trouve domaine : - repos et réparation,

Atelier de réparation, Animalerie. Pour les vestiaires et sanitaires qui doivent être accessibles, pas de Communiquer directement avec les zones de production ou de stockage

2.3.2 Matériel :

Le matériel de fabrication ou de contrôle doit être, bien entendu, situé dans un endroit approprié, en fonction de ses objectifs, de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination ; il doit faire l'objet d'un étalonnage régulier.

Pour ce qui est du bon usage du matériel, information correcte sur celui-ci doit être assurée. ⁴⁴

2.4 Documentation :

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF. La documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papier, électroniques ou photographiques. L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments. ⁴⁵

2.4.1 Création et contrôle de la documentation :

⁴³ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016

⁴⁴ La qualité pharmaceutique, Association MERI, Editions Santé, 1991

⁴⁵ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016

Tous les types de documents doivent être définis et respectés. De nombreux documents (instructions et/ou enregistrements) peuvent exister sous des formes hybrides.

Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être en conformité avec les parties pertinentes des dossiers de spécifications des produits, les dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché (AMM), selon le cas.⁴⁶

2.4.2 Type de documents

Les différents types de documents L'application de l'assurance qualité nécessite la formalisation par écrit et donc, s'accompagne de la rédaction de plusieurs types de documents : manuel de qualité, procédures, modes opératoires...⁴⁷

La rédaction du manuel est la première des missions de la cellule d'AQ.

Au sein des entreprises il existe une hiérarchie des documents qu'on pourrait schématiser de la façon suivante :

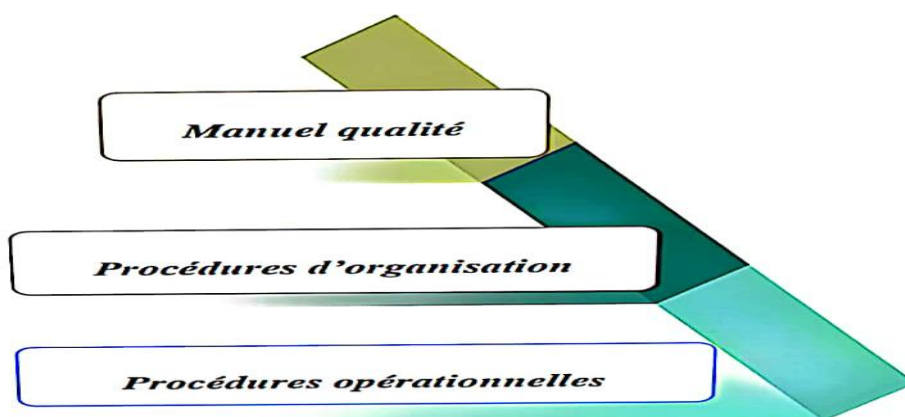


Figure 6 : Répartition schématique de la hiérarchie de documents au sein d'une entreprise pharmaceutique ⁴⁸

2.5 Production :

Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.⁴⁹

⁴⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016

⁴⁷ Feinberg M. L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques. Edition Tec & Doc ; 2ème édition ; 2001 ; p : 2-3 et 5

⁴⁸ Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. 9ème édition, Masson ; 2009 ; p : 9-35

⁴⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.

2.5.1 Prévention des défauts pendant la fabrication :

Dans l'industrie pharmaceutique, un ensemble de mesures est pris pour éviter tout risque de dysfonctionnement qui constitue une dérive de la qualité souhaitée.

Ces défauts qui sont : omissions, erreurs opératoires, pollutions, altérations, etc., peuvent être prévenues en évitant les risques suivants :

- Les mélanges et les confusions M
- Les altérations A
- Les contaminations C
- Les erreurs quantitatives Q

L'hétérogénéité H des lots peut se produire lorsque les différentes parties du lot ne subissent pas un traitement uniforme ; certaines unités sont alors exposées à plus de risques que d'autres.⁵⁰

2.5.2 Prévention de la contamination croisée pendant la fabrication :

La contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle dû à la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols, matériel ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produits en cours de fabrication, ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs, doit être évalué. L'importance de ce risque varie en fonction de la nature du contaminant et de celle du produit contaminé. Les produits pour lesquels la contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés pendant une longue période.⁵¹

2.5.2.1 La prévention :

Elle permet de limiter soit : les sources de contamination, de bloquer le transport ou les mécanismes de déposition des contaminants. La connaissance des propriétés des matières, de la conception des locaux et des phénomènes de transport est indispensable.⁵²

2.5.3 Achats :

L'achat des MP et des AC ne devrait plus être considéré juste comme une transaction financière simple, pour cela il est devenu primordial de :

- Impliquer, dans la décision d'achat, le personnel ayant une connaissance :
- Technique des exigences de chaque matière,
- Et approfondie des fournisseurs et des produits.
- S'approvisionner auprès des fournisseurs agréés ou directement du fabricant si possible,
- Tous les aspects de la provision devraient être discutés et convenus.

⁵⁰e Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. 9ème édition, Masson ; 2009 ; p : 9-37

⁵¹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.

⁵² Jacques C.J. van der Donck, Contamination Control: A System approach. In: Developments in Surface Contamination and Cleaning, Methods for Removal of Particle Contaminants. Elsevier 2010 ; p : 57-80

NB : Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des MP.⁵³

2.5.4 Réception de fourniture :

Tout commence par l'entrée des MP dans l'industrie pharmaceutique. Ces MP sont essentiellement constituées par :

- Les principes actifs
- Les substances auxiliaires ou excipients
- Les articles de conditionnement ;
- Les produits venant de la sous-traitance⁵⁴.

2.5.5 Contrôle à réception :

A la réception des MP, des AC et des produits de sous-traitance le personnel du magasin contrôle minutieusement, à chaque livraison, les paramètres suivants :

- L'intégrité et la fermeture des emballages ou des récipients,
- La correspondance des informations entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur,
- La conformité du bon de fourniture à la commande,
- Et si nécessaire, les récipients doivent être nettoyés.

2.5.6 Étiquetage :

Il doit fournir les informations suivantes :

- Le nom et le code interne utilisés par la société,
- Numéro de lot attribué à réception,
- Le statut du contenu (accepté ou rejeté, etc.),
- Date d'expiration ou date de restes. Cependant, l'informatisation du système de stockage élimine la nécessité d'afficher toutes les données sur les étiquettes mentionnée

2.5.7 Quarantaine :

Après la réception, les MP et AC sont stockés aussitôt au niveau de la quarantaine, dans le respect des conditions de stockage déterminées par le fabricant, en attente de libération pour l'utilisation ultérieure en fabrication.

C'est une zone de stockage « temporaire » dans laquelle les produits attendent l'acceptation du contrôle pour passer dans le magasin. Or, la séparation entre la quarantaine et le magasin peut être physique ou administratif.

A ce niveau les MP et AC sont contrôlés par le département CQ. En effet ils subissent un échantillonnage et un contrôle qualité adéquate pour assurer leurs conformités avec les spécifications correspondantes précédemment établie⁵⁵

⁵³ Martinowsky M. Recommandations et démarche d'amélioration de la qualité. Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 ; 653-655

⁵⁴ La qualité pharmaceutique, Association MERI, Editions Santé, 1991

2.5.8 Magasin de stockage des MP et AC :

A ce niveau sont stockés les MP et AC « acceptés » par le CQ pour accéder au flux de matière par la suite. On notera que :

Seules peuvent être utilisées en fabrication les MP et les AC qui ont été libérées par le département du CQ et qui sont en cours de validité, c'est « la prise (ou mise) en stock pharmaceutique », ⁵⁶

Les MP doivent être stockés dans le respect des conditions déterminées par le fournisseur pour chaque matière, et qui devraient être régulièrement contrôlées, ⁵⁷

Les AC imprimés et les étiquettes volantes doivent être stockés dans des zones convenablement protégées et surveillés en vue d'empêcher tout accès non autorisé,

Les lots doivent être correctement isolés et le stock devrait être tourné sur la base FIFO (first in first out) voire FEFO (first expired first out). ⁵⁸

2.5.8.1 Produits finis :

Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant.

Après libération, les produits finis constituant le stock courant doivent être conservés selon les conditions établies par le fabricant.

2.5.8.2 Produits refusés, récupérés et retournés :

Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur soit, le cas échéant, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et faire l'objet d'un compte rendu. ⁵⁹

2.6 Contrôle qualité :

Le contrôle qualité (CQ) prend une attention particulière au niveau des BPF, du fait de son rôle déterminant pour certifier que les MP, AC, les produits intermédiaires, les produits vrac et les PF sont conformes aux spécifications préétablies dans le dossier d'AMM ou à la pharmacopée ; il s'agit d'une « vérification de conformité ». Il consiste à vérifier le respect des normes BPF dans le laboratoire de contrôle ⁶⁰

⁵⁵ Martinowsky M. Recommandations et démarche d'amélioration de la qualité. Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 ; 653-655

⁵⁶ Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. 9ème édition, Masson ; 2009 ; p : 9-35

⁵⁷ Martinowsky M. Recommandations et démarche d'amélioration de la qualité. Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 ; 653-655

⁵⁸ Volck N. déployer et exploiter Lean Six Sigma. Paris : Eyrolles Editions d'Organisation ; 2009 ; p : 97

⁵⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.

⁶⁰ Volck N. déployer et exploiter Lean Six Sigma. Paris : Eyrolles Editions d'Organisation ; 2009 ; p : 97

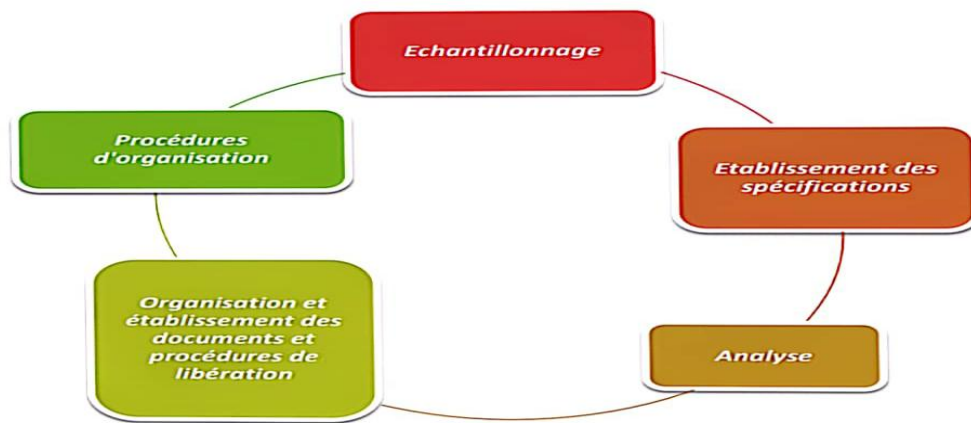


Figure 7 : Les éléments concernent par le QC⁶¹

2.6.1 Le CQ du flux de matière :

Le service contrôle qualité intervient et exécute successivement les étapes Échantillonnage et contrôle à trois niveaux de flux de matière

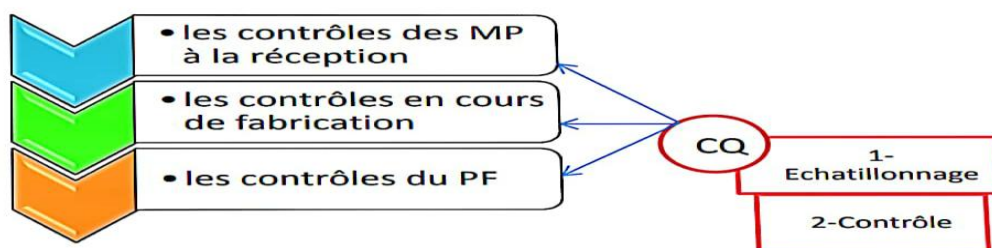


Figure 8 : Intervention du CQ au niveau du flux de matière⁶²

2.6.2 Evaluation de la conformité du PF avant sa libération

L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.

Le personnel du département de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever des échantillons et mener les investigations nécessaires.

2.6.3 Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle la qualité ;

Les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité doivent répondre aux critères généraux et spécifiques et les équipements des laboratoires ne doivent pas être systématiquement déplacés

⁶¹ Volck N. déployer et exploiter Lean Six Sigma. Paris : Eyrolles Editions d'Organisation ; 2009 ; p : 97

⁶² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.

entre zones à haut risque afin d'éviter toute contamination croisée accidentelle. Notamment, les laboratoires de microbiologie doivent être aménagés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des opérations de fabrication.

2.6.4 Documentation :

Documentation du laboratoire de contrôle de la qualité doit suivre les principes énoncés au chapitre 4. Une partie importante de la documentation a trait au contrôle de la qualité et les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département.

2.6.5 Échantillonnage :

Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produits dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'un procédé de fabrication (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Le plan d'échantillonnage utilisé doit être justifié de manière appropriée et basé sur une approche de gestion du risque.

Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés. Ces récipients doivent être manipulés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée et de protéger les échantillons de mauvaises conditions de stock. Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- La méthode d'échantillonnage ;
- Le matériel à utiliser ;
- La quantité d'échantillons à prélever ;
- Les instructions pour toute sous-division de l'échantillon ;
- Le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement ;
- L'identification des contenants prélevés toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ;
- Les conditions de stockage ; ⁶³

2.6.6 Programme de suivi de la stabilité :

Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié continu permettant la détection de tout problème de stabilité (par exemple : tout changement du taux des impuretés ou du profil de dissolution) relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final.

L'objet d'un tel programme est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité, de façon appropriée et continue, et de déterminer s'il est toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.

⁶³ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.

Les essais des conditions de stockage, la durée des études, la fréquence des tests, les méthodes utilisées pour la pureté et la caractérisation doivent être tous validés pour prouver qu'ils sont capables de détecter avec précision les changements au cours du stockage, y compris des changements subtils qui reflètent la dégradation et la perte de l'activité du produit.

Pour chaque produit fabriqué, il doit être inclus dans le programme au moins un lot par an pour chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire.⁶⁴

2.7 Activités externalisées :

Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le système de gestion de la qualité du donneur d'ordre doit préciser clairement la manière dont la personne qualifiée certifiant chaque lot de produit pour sa libération, exerce sa pleine responsabilité.

Elle traite de la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes des Etats membres concernant les autorisations de mise sur le marché et de fabrication octroyées.

2.8 Réclamation, défaut qualité et rappel des médicaments :

Afin de protéger la santé publique, un système et des procédures adaptées doivent être en place pour enregistrer, évaluer, investiguer et examiner les réclamations concernant un médicament supposé défectueux et, le cas échéant, retirer efficacement et rapidement les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux du circuit de distribution.

Les principes de gestion du risque qualité doivent être appliqués lors de l'investigation et de l'évaluation des défauts qualité ainsi que lors du processus de prise de décision de rappels de médicaments, de mise en œuvre d'actions correctives et préventives et autres mesures de réduction des risques.

2.8.1 Rappel de médication :

Un rappel se définit comme l'ensemble des gestes posés par le pharmacien responsable et les personnes désignées à cet effet en cas d'urgence en vue d'éliminer

Vendre un lot ou des lots de produit spécifique.

Les rappels peuvent être à la demande des régulateurs ou de l'entreprise elle-même.

En ce qui concerne les réclamations, le rappel doit être fondé sur des procédures écrites, claires et régulièrement mises à jour, peuvent également être utilisées quand c'est nécessaire.

Les produits retirés de la chaîne de distribution doivent être identifiés et stockés séparément ; si le contenu change, emballage ou étiquettes manquantes ou tout éventuel. En cas de doute sur la qualité, le produit doit être détruit.

⁶⁴ Doblhoff-Dier O. Quality control and assurance from the development to the production of biopharmaceuticals. TibTech juillet 1999

2.9 Auto-inspection :

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus.

Les questions de personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité.

Des 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.

Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant les auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement doivent également être élaborés.⁶⁵

3. La gestion de risque

3.1 Définition

Selon l'ISO/Guide 73 :2009 « Management du risque – Vocabulaire », un risque correspond à la combinaison entre la probabilité de survenue d'un danger (appelée fréquence ou Vraisemblance) et sa gravité (également appelée criticité)⁶⁶.

Le risque est généralement obtenu grâce à la formule suivante :

$$\mathbf{Risque = Fréquence \times Gravité}$$

Un risque sera donc d'autant plus important que la probabilité de survenue du danger (Fréquence) et/ou sa gravité sont élevées.

Figure 9 : Appréciation du niveau de risque selon la probabilité de survenue d'un danger (Vraisemblance) et sa gravité⁶⁷

⁶⁵ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.

⁶⁶ ISO/Guide 73:2009(fr), Management du risque — Vocabulaire [Internet]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:guide:73:ed-1:v1:fr>

⁶⁷ IFIS. Formation « Le management du risque dans un établissement exploitant ». 2017




	Danger	Risque	Dompage
	Propriété intrinsèque d'une situation, d'un produit, d'un équipement susceptible de causer un dommage.	Éventualité pour la personne de rencontrer un danger.	Préjudice subi par la personne.
	Exemples	Exemples	Exemples
	• Présence d'eau sur le sol d'un atelier.	• Risque de glissade sur le sol mouillé.	• Fracture
	• Stockage de produits chimiques dans un local non ventilé.	• Risque d'inhalation de produits chimiques nocifs.	• Maladie professionnelle
	• Défaut d'isolation d'un équipement électrique.	• Risque d'électrocution.	• Décès

Figure 9 : Définitions et exemples de danger, risque et dommage⁶⁸

3.2 Classement de risques :

De façon générale, dans les entreprises, qu'elles soient pharmaceutiques ou non, plusieurs types de risques existent, parmi lesquels on peut citer :

- Les risques opérationnels. Il peut s'agir par exemple, une installation qui tombe en panne et entraîne l'interruption de l'activité pour une durée indéterminée ;
- Les risques financiers, qui peuvent mettre en péril l'entreprise ;
- Les risques juridiques, liés au non-respect de la réglementation ;
- Les risques scientifiques et techniques (liés au système, à la sécurité, etc.) ;
- Les risques liés à la qualité, qui constituent le sujet de cette thèse ;
- Les risques humains⁶⁹.

Les risques sont donc multiples et propres à une activité donnée.

L'industrie pharmaceutique, qui se doit de fournir des médicaments efficaces, sûrs et d'une très grande qualité, est exposée à quatre types de risques qualité :

- Les risques liés à la conception et au développement du produit ;
- Les risques liés à sa production et sa conservation (matières, locaux, processus) ;
- Les risques liés à sa distribution et sa commercialisation ;
- Les risques liés à son utilisation chez le patient.

⁶⁸ ACMS. Qu'est-ce qu'un risque professionnel ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.acms.asso.fr/tags/qu%E2%80%99est-ce-qu%E2%80%99un-risqueprofessionnel>

⁶⁹ 11. Lacombe M. Le management des risques dans un projet. 2015

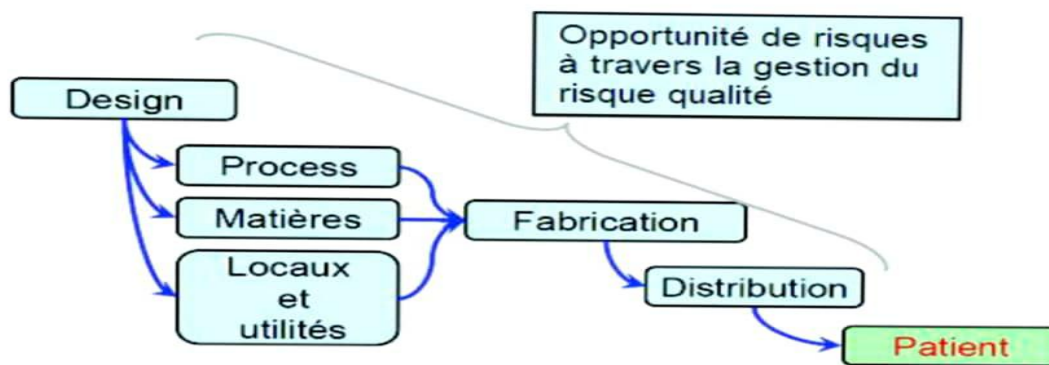


Figure 10 : Les différents types de risques qualité ⁷⁰

3.3 La gestion des risques :

Comme il a été montré précédemment, il existe des risques liés à toute activité, humaine ou technique. Au sein des entreprises pharmaceutiques, le but de la gestion des risques est de réduire autant que possible les risques potentiels ou avérés, tout au long du cycle de vie des médicaments, grâce à la réalisation d'analyses de risque.

Elle consiste à :

- Identifier par une méthodologie structurée et rigoureuse l'ensemble des caractéristiques et points faibles d'un procédé de fabrication, d'un équipement, d'un processus, pouvant présenter un risque et avoir un impact sur la qualité du médicament ;
- D'analyser et évaluer ces risques et De les maîtriser.

La gestion des risques est un processus systématique qui s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue. Elle permet d'accroître la performance du procédé ou processus concerné, de garantir la qualité et la sécurité d'utilisation des médicaments et de préserver la confiance des clients et patients. Gérer le niveau de risque est donc indispensable afin que les patients ne soient pas exposés à des risques inacceptables. Savoir gérer un risque qualité permet de réduire le risque de santé publique. ⁷¹

De son côté, l'ANSM, qui inspecte régulièrement les établissements pharmaceutiques pour s'assurer de leur conformité par rapport à la réglementation, a récemment ajouté à son nouveau format de rapport d'inspection une partie dédiée à l'identification des risque ⁷².

3.3.1 La prise de risque :

Démarche de gestion des risques :

⁷⁰ Sottiez J-P, Philippon F. De l'analyse des risques au management des risques. Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de ChâtenayMalabry). 2018.

⁷¹ Sottiez J-P, Philippon F. De l'analyse des risques au management des risques. Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de ChâtenayMalabry

⁷² IFIS. Formation « Le management du risque dans un établissement exploitant ». 2017

- Les risques peuvent être approchés de trois façons différentes :
- Selon les événements qui les déclenchent : les causes ;
- Selon la façon dont ils se manifestent : leurs effets ;
- Selon les conséquences qu'ils entraînent⁷³.

La démarche générale de gestion des risques qualité défini dans l'ICH Q9 se divise en plusieurs étapes et sous-étapes présentées sur la Figure

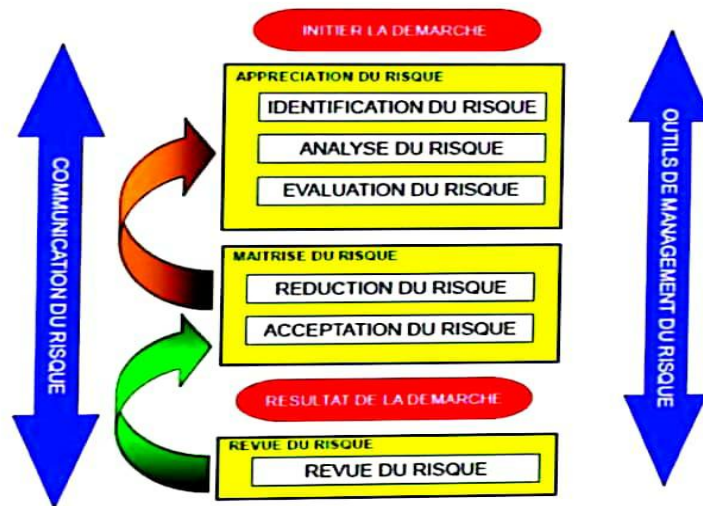


Figure 11 : Démarche générale du risque⁷⁴

3.3.1.1 Initiation du processus de gestion des risques qualité

La gestion du risque qualité comporte des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer la prise de décision fondée sur des connaissances scientifiques concernant le risque, Initier et planifier un processus de gestion du risque qualité peut comporter les étapes suivantes :

- Définition du risque,
- Collecte des informations contextuelles et / ou des données sur le potentiel du dommage sur la santé de l'utilisateur,
- Identification du responsable du projet et des ressources nécessaires,
- Détermination d'un calendrier, de modèles de rapports et d'un niveau approprié de prise de décision.

3.3.1.2 Appréciation du risque

Toute démarche de gestion des risques débute par une première étape d'appréciation du risque, qui consiste à identifier puis analyser les dangers et évaluer les risques associés à l'exposition à ces dangers. Cette étape d'appréciation du risque se divise donc en trois sous-étapes consécutives :⁷⁵

⁷³ Sottiez J-P, Philippon F. De l'analyse des risques au management des risques. Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de Châtenay Malabry). 2018

⁷⁴ Do B. Réglementation pharmaceutique relative à l'évaluation des spécialités pharmaceutiques : les principaux référentiels appliqués. Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry). 2018.

- **Identification du risque :**

L'identification du risque consiste à trouver, lister et caractériser tous les dangers et facteurs de risques concernant le sujet auquel on s'intéresse.⁷⁶

- **Analyse du risque :**

L'étape d'analyse du risque a pour but d'estimer le risque associé à chaque danger identifié à l'étape précédente. L'étape d'analyse du risque consiste à déterminer :

- La probabilité de survenue des dangers identifiés
- La gravité des dangers ;
- Les modalités de détection du danger.⁷⁷

- **Evaluation du risque :**

L'évaluation du risque permet de mesurer l'impact potentiel du danger

3.3.1.3 Maîtrise du risque :

L'étape de maîtrise du risque repose sur deux approches :

- L'acceptation du risque ;
- L'élimination ou la réduction du risque grâce à la mise en place de différents moyens d'action et de prévention.

En effet, la mise en œuvre de différentes mesures d'élimination ou de réduction du risque peut faire apparaître de nouveaux risques. Si le risque est inférieur au niveau acceptable défini, alors il pourra être accepté tel quel. En revanche, dès que le risque dépasse le niveau acceptable, des actions devront être mises en place pour le réduire ou l'éliminer. Plusieurs moyens peuvent être utilisés pour cela :

- Réduire la gravité de l'évènement provoqué par le risque ;
- Diminuer la probabilité d'apparition du risque ;
- Eliminer la cause du risque ;
- Augmenter les moyens de détection⁷⁸.

⁷⁵ Daubé M. D'ICH Q8 à Q10: la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité. Th D Pharm, Bordeaux, 2014

⁷⁶ IFIS. Formation « Le management du risque dans un établissement exploitant ». 2017.

⁷⁷ Sottiez J-P, Philippon F. De l'analyse des risques au management des risques. Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de Châtenay Malabry). 2018

⁷⁸ 24. Seetharam Kandarpa ASQ CMQ/OE, CPGP, CQA. ICH Q9 Quality Risk Management [Internet]. Disponible sur:<https://fr.slideshare.net/ramu9682/ich-q9-quality-riskmanagement-52976101>

Chapitre IV : Les Inspections des Etablissements Pharmaceutiques de Production

1. Notions de bases :

1.1 Inspection :

1.1.1 Définition :

L'inspection est un examen attentif dans un but de contrôle, de surveillance, de vérification ; travail, fonction d'inspecteur, Faire une inspection, une tournée d'inspection.⁷⁹

Un programme d'inspection sur les lieux de développement et de fabrication des médicaments a été mis en place depuis de nombreuses années. Il permet de contrôler la qualité de l'ensemble des médicaments, de vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, la conformité des dossiers de lots et des opérations réalisées⁸⁰

Selon le code de la santé publique (article L5313-1), désigner parmi ses agents des inspecteurs qui contrôleront l'application des lois et des règlements au sein de l'industrie pharmaceutique. En particulier l'application des règles de bonnes pratiques définies par l'ANSM ou par arrêtés du Ministre chargé de la Santé. S'y ajoutent des normes harmonisées au sein de l'UE concernant les activités et les produits de santé. Les inspecteurs sont chargés de recueillir les données scientifiques et techniques nécessaires à l'exercice de leurs missions de contrôle⁸¹

1.2 Objectif de l'inspection :

Les inspections permettent d'apprécier la conformité des pratiques des laboratoires pharmaceutiques aux référentiels en vigueur pour une activité, un produit, afin de s'assurer de la capacité de l'industriel à produire des produits de santé de qualité. Elles permettent aussi à l'ANSM de mener des investigations techniques à la suite du signalement d'un défaut qualité, d'un incident ou d'un événement particulièrement significatif. Les inspections visent aussi à recueillir des faits nécessaires à la conduite d'actions administratives telles que des avis techniques.⁸²

Les inspections sont obligatoires car elles sont inscrites dans le code de la santé publique (article L. 5313-1). Elles permettent d'établir un degré de confiance concernant la qualité des pratiques des industriels.

⁷⁹ <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/inspection>

⁸⁰ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm-afssaps_syntheseetabgeneriques2009.pdf

⁸¹ France. Code de la santé publique. Article L5313-1 Modifié par Ordonnance n°2013-1183 du 19 décembre 2013 [en ligne]. Art. 20 [consulté le 22 novembre 2017]. Disponible https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F1E5E99F4F229B486216FA1A156B2824.tplgr32s_3?idSectionTA=LEGISCTA000006171403&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20171121

⁸² ANSM. Le processus d'inspection [en ligne]. Disponible : [http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/(offset)/0)

C'est un enjeu majeur et obligatoire pouvant être à l'origine du déclenchement de suites administratives, pénales ou ordinales lorsqu'il s'avère que des irrégularités ou des non-conformités sont détectées par les inspecteurs.

L'inspection reste une action de surveillance et de contrôle réalisée par les autorités compétentes pour vérifier l'application des réglementations. Son caractère en est contraignant pour l'établissement qui la subit. L'inspection fait partie intégrante de tout laboratoire pharmaceutique répertorié, et nécessitent la création de procédures adaptées pour garantir la qualité, qui seront mises à disposition des inspecteurs.⁸³

2. Composition et missions de comité d'inspection :

2.1 Composition de comité d'inspection :

Le Comité d'interface est composé de :

- 6 membres titulaires et 6 membres suppléants choisis par l'ANSM ;
- 6 membres titulaires et 6 membres suppléants choisis par les organisations professionnelles représentatives des entreprises des secteurs concernés.

2.2 Missions du comité d'inspection :

Cette mission est exercée par des pharmaciens inspecteurs assermentés conformément à la législation relative au serment des agents verbalisateurs et dûment commissionnés à cet effet par le Ministre de la Santé.

La mission d'inspection d'un établissement pharmaceutique industriel faisant office de contrôle, consiste à :

- veiller à l'application des dispositions de la loi et des textes pris pour son application et celles relatives aux substances vénéneuses,
- procéder aux contrôles de conformité aux normes techniques prévues pour tout projet de création d'un établissement pharmaceutique industriel,
- contrôler le respect des BPF des médicaments,
- effectuer tous les prélèvements et les contrôles nécessaires,
- rechercher et constater les infractions relatives à la répression des fraudes en rapport avec les médicaments et les produits pharmaceutiques non médicamenteux.⁸⁴

3. l'audit externe :

3.1 Définition :

Il est à la charge des laboratoires pharmaceutiques d'auditer leurs fournisseurs. La méthodologie est basée sur l'analyse du risque pour définir la fréquence des audits à réaliser. Le contrôle de ses partenaires commerciaux est obligatoire si leur activité concerne des produits impactés par les BPF.

⁸³<https://fr.scribd.com/document/491574776/PASDELOUP-THESEPHIE-2018>

⁸⁴**Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427** (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie

Les Autorités nationales compétentes s'assurent, lors de leurs inspections, que le site assume pleinement la responsabilité de vérifier la qualité des produits reçus via des audits chez leurs fournisseurs.⁸⁵

La norme ISO 9000 : 2015 définit les audits externes comme « les audits de seconde et de tierce partie. Les audits de seconde partie sont réalisés par des parties ayant un intérêt à l'égard de l'organisme, comme les clients ou d'autres personnes agissant en leur nom. Les audits de tierce partie sont réalisés par des organismes d'audit externes et indépendants tels que ceux qui octroient l'enregistrement ou la certification de conformité »

3.2 Objectif :

L'audit externe est commandité et réalisé par le donneur d'ordre ; il permet d'instaurer ou conforter la confiance du client (par le biais d'un audit d'agrément dans le premier cas ou d'un audit de suivi pour le second).⁸⁶

3.3 Le protocole d'inspection :

3.3.1 Avant l'inspection :

Le comité d'inspection peut, à titre de courtoisie, aviser l'établissement avant la réalisation d'une inspection. Un inspecteur communique avec l'établissement pour planifier l'inspection. Santé Canada demande souvent à l'établissement de fournir certains renseignements avant une inspection. Un établissement qui demande ou détient une LEPP est responsable d'être en état de préparation pour une inspection en tout temps.

Le comité n'est pas tenu de donner de préavis aux établissements avant chaque inspection. Les inspecteurs peuvent ne pas donner de préavis quand :

- Il existe un risque immédiat pour la santé et la sécurité des consommateurs
- Cette approche appuie l'évaluation de la conformité à la loi et à son Règlement

Lorsque la date d'une inspection est fixée et que l'établissement en a été informé, l'inspection a généralement lieu à la date prévue. Les demandes de changement des dates prévues ne sont accordées qu'à la discrétion du comité, dans des circonstances exceptionnelles et avec une justification appropriée de l'établissement.⁸⁷

3.3.2 Durant une inspection :

Au cours d'une inspection, les inspecteurs observent, vérifient et évaluent les processus de l'établissement de drogues et passent en revue ses dossiers et procédures. Les inspections sont minutieuses, rigoureuses et s'harmonisent aux normes internationales.

Les inspecteurs évaluent avec soin un grand nombre de domaines afin de déterminer la conformité aux exigences des BPF formulées au titre 2 de la partie C du *Règlement*, notamment les suivantes, mais sans s'y limiter :

⁸⁵ ANSM. Coopération internationale [en ligne]. Disponible : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-inspection/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-inspection/(offset)/3)

⁸⁶ <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01960349/document>

⁸⁷ [Stratégie d'inspection des établissements de sperme \(POLITIQUE-0023\)](#)

- Système de qualité pharmaceutique
- Conception des installations
- Intégrité des données et tenue des dossiers
- Processus de qualification et de validation
- Qualification et entretien de l'équipement
- Formation et qualifications du personnel
- Procédures écrites
- Contrôles des matières premières
- Installations d'entreposage
- Activités de transformation
- Contrôles environnementaux et de contamination
- Conditions sanitaires
- Analyse et stabilité des produits
- Contrôle et activités d'emballage et d'étiquetage
- Distribution et rappel
- Qualification du fournisseur
- Conservation des échantillons⁸⁸

3.3.3 Observations relatives aux risques :

Les inspecteurs formulent des « observations » lorsqu'ils remarquent des domaines où l'établissement ne respecte pas suffisamment les exigences réglementaires. Chaque observation est classée selon le niveau de risque :

- **Observation critique (risque de niveau 1)** - Observation décrivant une situation où un produit est susceptible de poser un risque immédiat ou latent pour la santé ou une situation relative à une fraude, à une déclaration trompeuse ou à une falsification de processus, de produits ou de données.
 - **Observation majeure (risque de niveau 2)** - Observation décrivant une situation qui peut donner lieu à la production d'une drogue qui n'est pas toujours conforme à l'autorisation de mise en marché.
 - **Autre observation (risque de niveau 3)** - Observation décrivant une situation qui n'est ni critique ni majeure, mais qui s'écarte des BPF.⁸⁹

3.3.4 À la fin d'une inspection :

À la fin d'une inspection, le comité planifie une entrevue finale afin de présenter les observations à l'établissement, sous la forme d'un avis de fin d'inspection. Cet avis décrit les observations (lacunes) relevées par l'inspecteur.

Après l'entrevue finale, l'inspecteur remet à l'établissement une copie de l'avis de fin d'inspection. L'établissement doit prendre des mesures correctives rapidement afin de réagir aux observations qui figurent dans l'avis de fin d'inspection. L'établissement doit créer et mettre en œuvre un plan de mesures correctives et de mesures préventives (MCMP) comprenant des dates cibles d'achèvement

⁸⁸Gestion des demandes et du rendement en matière de licences d'établissement de produits pharmaceutiques (GUI-0127)

⁸⁹Guide de classification des observations liées aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments en fonction du risque (GUI-0023)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/guide-classification-observations-bpf-medicaments-fonction-risque-0023.html>

La réponse écrite à l'avis de fin d'inspection devrait inclure un plan de MCMP, qui devrait être élaboré selon les principes de gestion des risques liés à la qualité.

La réponse écrite doit comprendre les détails suivants du plan de MCMP :

- Des détails sur les évaluations de risques officielles
- Les résultats des analyses sur les causes profondes qui définissent clairement les causes sous-jacentes des problèmes
 - Les corrections, les mesures correctives et mesures préventives, de même que les échéanciers de leur mise en œuvre
 - La manière et le moment de vérifier à quel point les mesures correctives ont corrigé les lacunes

Les éléments décrits ci-dessus sont évalués afin de déterminer l'acceptabilité du plan de MCMP.

Le plan de MCMP est évalué pour en déterminer l'acceptabilité. S'il est jugé insuffisant, l'établissement a une seule occasion de présenter un plan de MCMP modifié.

Un plan de MCMP modifié comportant des lacunes nécessite d'autres mesures de conformité et d'application de la loi, notamment les suivantes :

- Des inspections plus fréquentes
- Des interventions régulières de suivi
- D'autres exigences en matière de déclaration
- D'autres modalités dans la licence de l'établissement

Le renvoi des problèmes liés au produit à la Division de la gestion des risques et de la conformité des produits de santé⁹⁰

Par ailleurs, pendant la prochaine inspection de l'établissement, si toutes les lacunes cernées (observations) ne sont pas dûment comblées, l'établissement peut obtenir une observation répétée, qui peut être classée comme un risque plus élevé et mener à une cote non conforme (NC).

Le comité peut également envisager de prendre des mesures d'application de la loi après une inspection, notamment la suspension d'une LEPP.

L'avis de fin d'inspection coté contient également une cote de conformité globale pour l'établissement. Cette cote est fondée sur la nature et l'importance des écarts saisis par les observations inscrites dans l'avis de fin d'inspection. Les deux côtes possibles sont les suivantes :

- **Conformité (C)** - l'établissement a démontré que ses activités étaient conformes aux exigences applicables de la *Loi et du Règlement*.
- **Non-conformité (NC)** - l'établissement n'a pas démontré que ses activités étaient conformes aux exigences applicables de la *Loi et du Règlement*.⁹¹

⁹⁰[Gestion des risques liés à la qualité ICH thème Q9](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-2.html)

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-2.html>

⁹¹[Politique de conformité et d'application de la loi pour produits de santé \(POL-0001\)](#) et la [Politique d'application de la loi pour les bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) des médicaments et les licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(LEPP\) \(POL-0004\)](#).

3.3.5 Préparation de rapports :

Les résultats d'inspection des BPF peuvent être transmis à des partenaires internationaux de réglementation. Les résultats d'inspection conformes aux BPF sont utilisés pour délivrer des licences d'établissement, ainsi que des certificats de conformité aux BPF, qui sont échangés entre les organismes de réglementation dans le cadre des ARM.

3.4 Le rapport d'inspection :

À la suite de l'inspection, un rapport est établi au vu des écarts et/ou remarques observés et évoqués. C'est un élément clef du processus d'inspection. Constatations et potentielles sanctions A la suite de l'inspection, un rapport est rédigé par l'Autorité de santé. Il constitue la trace écrite du déroulement de l'inspection et des écarts et remarques constatés lors de la présence sur site. Il regroupe l'ensemble des points abordés lors de l'inspection.

Il a pour but de rendre compte :

- De l'ensemble des notions qui permettent de s'assurer de la conformité des activités réalisées et des produits fabriqués, avec les référentiels applicables (dans notre cas, les BPF)
- De l'ensemble de la traçabilité pour permettre le suivi des inspections par rapport aux précédentes (comme la réitération d'un écart déjà évoqué lors d'une inspection précédente)
- De l'ensemble des éléments nécessaires afin que quiconque puisse apprécier que les systèmes mis en œuvre permettent d'atteindre la qualité nécessaire et de comprendre leur potentiel impact sur la santé des patients En cas de non-respect des référentiels et règlements constaté sur place, les inspecteurs dressent la liste des écarts entre la situation constatée et la réglementation en vigueur.

Les écarts, énoncés dans le rapport d'inspection, sont classifiés selon leur criticité et peuvent être :

- Mineurs - Majeurs : dans ce cas, ils peuvent par exemple, conduire à la fabrication d'un médicament qui n'est pas en conformité avec l'Autorisation de Mise sur le Marché ou aux référentiels qui sont en application.
- Critiques : dans ce cas, ils sont à même de provoquer ou de conduire à un fort risque de produire un médicament nocif pour les patients.

À la suite de ces écarts, l'ANSM peut décider de sanctions concernant le site inspecté, Ces sanctions peuvent être des suites administratives, ordinales ou pénales.

L'ANSM peut émettre une injonction ; dans ce cas, le site industriel doit régulariser la situation dans un délai donné, Toutes les injonctions sont publiées sur le site internet de l'ANSM jusqu'à la correction de l'écart.

L'Autorité peut également prendre des mesures de police sanitaire telles que la suspension de mise sur le marché, de restriction d'utilisation de fabrication ou de distribution. Ces sanctions sont également publiées sur le site de l'ANSM mais aussi au JO de la République Française.

Enfin, l'agence de santé peut prendre des sanctions financières. Ces dernières sont établies selon le chiffre d'affaires et la nature des écarts relevés lors de l'inspection. Dans tous les cas, une réponse à chaque écart doit être rendue par écrit, dans le délai imparti, à l'institution.

Le contenu du rapport d'inspection a trois objectifs :

- Enregistrer et rendre compte des éléments abordés et pointés lors de l'inspection
- Alimenter le retour d'expériences
- Simplifier et guider la préparation des futures inspections⁹²

4. L'organisation de site de production :

Un site de production est un établissement de la grande industrie où s'effectue tout ou partie d'un processus de fabrication en série d'objets ou de produits, ou bien la transformation ou la conservation de matières premières. L'organisation du site indique les arrangements physiques des bâtiments, des machines, de matériels et de meubles.

L'objectif est d'assurer la circulation la plus rapide du matériel et des personnels. Le site d'implantation et l'orientation des bâtiments doivent être choisie de manière à limiter dans la mesure du possible les pollutions.

L'agencement des locaux doit être rationnel et être conçu pour éviter les confusions, les omissions et les contaminations, l'importance des risques variant avec la destination du produit et la nature du contaminant.

Parmi les contaminants particulièrement dangereux on peut citer : les cytotoxiques, certaines hormones, les produits biologiques contenant des organismes vivants, les produits allergisants.

4.1 Locaux :

Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risque de contamination pour les produits.

Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement ; les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.

Les locaux doivent être conçus, construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.

Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

⁹² ANSM. Le processus d'inspection [en ligne]. Disponible : [http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/(offset)/0)

4.2 Les équipements :

L'équipement de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination, Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.

L'équipement de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.

Les balances et le matériel de mesure doivent être de portée et de précision appropriée aux opérations de production et de contrôle, Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.

Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.⁹³

4.3 Le personnel :

- Personnel Le personnel est un élément déterminant dans le bon fonctionnement de l'usine
- Une bonne organisation et une bonne collaboration sont cruciales

Organisation :

- L'élément clé de l'organisation est l'ORGANIGRAMME L'organigramme de la direction technique doit être fonctionnellement indépendant de celui de l'administration
- On doit y décrire
 - Les tâches
 - Les relations hiérarchiques

Choix :

- La sélection du personnel en fonction de ses compétences est déterminante
- Le recrutement doit se faire selon des critères établis et vérifiés
- Il faut placer le personnel en fonction de son aptitude et de sa motivation Personnel

Compétent + Bon placement= Fonctionnement optimal⁹⁴

⁹³http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/ouahab-ammar/files/conception_dusine_pharmaceutique

⁹⁴http://staff.univbatna2.dz/sites/default/files/belkacemi_redha/files/conception_dune_usine_pharmaceutique_2019_dr_boulesbiaat.pdf

5. L'inspecteur :

5.1 Le rôle de l'inspecteur :

L'inspecteur a pour rôle de contrôler le respect des lois et règlements relatifs aux produits de santé de la compétence de l'agence, notamment la conformité aux bonnes pratiques applicables à l'opérateur inspecté. Les inspections se déroulent sur les sites de fabrication, conditionnements...

L'inspecteur suit un parcours de qualification adapté avant de réaliser des inspections dans un domaine donné (médicaments chimiques, médicaments biologiques, Matières premières à usage pharmaceutique, produits sanguins labiles, tissus et cellules D'origine humaine, lactarium, micro-organisme et toxines, dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, produits cosmétiques, essais cliniques, vigilance, installations d'essais).

Lorsque des constats graves sont faits lors d'une inspection, la direction générale de l'ANSM peut prendre des mesures administratives, allant d'une injonction adressée à l'établissement afin qu'il se mette en conformité dans un délai fixé, jusqu'à la suspension de ses activités ou le rappel d'un lot non conforme.

L'inspecteur est assermenté, désigné et habilité au constat et à la recherche d'infractions pénales, ce qui signifie que si des manquements constatés lors d'une inspection constituent des infractions pénales, ils sont transmis au procureur de la République, qui pourra y donner suite⁹⁵

5.2 Les privilèges de l'inspecteur :

Les inspecteurs ont le pouvoir de sanctionner tout écart aux règles à appliquer car ils représentent la « loi » d'un pays particulier. Ils disposent de toute la liberté dans l'exercice de leurs fonctions et conduisent l'inspection selon un agenda défini à l'avance ou non.

Les inspecteurs ont la possibilité de demander l'accès à toutes les zones de production, d'analyse ou de travail. Mais, ils doivent se soumettre aux règles de sécurité, de confidentialité, et de bonnes pratiques de fabrication propres aux zones visitées, sous l'autorisation du responsable qualité du site et du responsable de la zone concernée.

L'inspecteur a l'autorité pour examiner tous les documents ou les dossiers d'enregistrement.⁹⁶

⁹⁵<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/rejoignez-nous/nos-metiers>

⁹⁶ANSM. Le processus d'inspection [en ligne]. Disponible : [http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/(offset)/0)

Résumé :

L'inspection fait partie d'un processus de qualité globale s'est un travail de quotidien au terme de suivi de qualité du produit au sein d'une industrie pharmaceutique selon les exigences de la BPF.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le rôle de l'inspection dans la protection de la qualité pharmaceutique au sein d'une industrie pharmaceutique.

L'industrie pharmaceutique Est une branche de l'industrie qui se consacre à la découverte, au développement, à la fabrication et la commercialisation du médicament pour la santé, ces médicaments doivent être des produits de qualité.

Selon ISO, la qualité est l'aptitude d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs, afin de d'assurer cette qualité les industries doivent respecter les bonnes pratiques de fabrication.

Ces bpf sont l'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 AMM.

Pour cela l'inspection à des exigences, ces exigences travaillent d'assurer que la balance bénéfice/risque es positive, c'est-à-dire que les bénéfices pour le patient sont supérieurs aux risques, et ce, tout au long de cycle de vie du produit de santé.

En Algérie les exigences proviennent des textes réglementaires qui sont eux même inespérés à partir de journal officiel.

Conclusion :

L'inspection accompagne l'industrie pharmaceutique depuis la présentation du projet de création de l'établissement industriel jusqu'au contrôle de l'application des normes techniques lors de la fabrication des médicaments. Les industries sont tenues de produire „„*de la qualité et rien que la qualité*”” et la seule garantie de pérennité demeure, sans aucun doute, dans l'application et la préservation des Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF), seule référence légale du secteur.

L'objectif de tous les guides de bonnes pratiques de fabrication est de renforcer la qualité des médicaments afin qu'ils puissent être utilisés dans les meilleures conditions pour les patients.

L'inspection de ces établissements dans le cadre de la certification est très importante pour construire une réputation d'industrie de qualité non seulement à l'échelle nationale mais aussi internationale ce qui peut propulser cette industrie et la transformer en véritable atout économique pour les pays, quant à l'Audit externe est un outil qui permettra la vaille et la pérennité.

La bibliographie :

1. <https://economy-pedia.com/11034763-pharmaceutical-industry>
2. Patrice Tremblay, Mesurer la satisfaction et les attentes des clients, éd. Centre d'Expertise des Grands Organismes, Septembre 2006, P. 12.
3. « A propos de l'ISO », ISO. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.iso.org/iso/fr/home/about.htm>. [Consulté le: 27-août-2022]
4. W. E. Deming, Out of the Crisis, Reprint. Cambridge, Mass.: MIT Press, 2000
5. Juran Institute, « The Juran Trilogy Model The Universal Sequences of Quality Planning, Quality Control, and Quality Improvement »
6. « ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481. [Consulté le: août2022-08-30].
7. « adsp n° 35 - Accréditation et qualité des soins hospitaliers ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=67>. [Consulté le: 27-août2022]
8. ICH, Système Qualité Pharmaceutique, comité directeur de l'ICH, juin 2008. consulté le 02/04/2022
9. « ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire », ISO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481. consulté le 06/04/2022.
10. A. V. Feigenbaum, Total Quality Control, Revised (Fortieth Anniversary Edition), Volume 1. Princeton, N.J.: McGraw-Hill, 1991.
11. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016
12. Meiouet M. répertoire de la législation pharmaceutique au Maroc : ensemble des textes législatifs et réglementaires relatifs à la pharmacie. Editions Synoptique franco-arabe ; 1999
13. Annexe à la décision N°08/2010/CM/UEMOA, guide de Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques à usage humain dans les états membres de l'UEMOA, 2010
14. **Robert A. Nash, Alfred H. Wachter**, Pharmaceutical process validation, Development Documentation, An international third edition, Revised and expanded, New York
15. **Pascal Wehrlé**, Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique, Maloine, Paris 2007
16. Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires, Partie 15, Chapitre 6 : Contrôle de la qualité [site web]
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c06be319a8cd6d04669d4e9a411bcd0.pdf,
17. **Pharmapproach**, In-Process Quality Control (IPQC) of Pharmaceutical Dosage Forms., **30/08/2019** [site web]
<https://www.pharmapproach.com/in-process-quality-control-ipqc-pharmaceutical-dosage-forms/>,
18. OMS, assurance de la qualité, recueil des directives et autres documents volume 1, Genève, 1998
19. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
20. Livre « pharmacotechnie industrielle » : Yves rossetto avec collaboration de 40 professionnels de l'industrie pharmaceutique.
21. Livre blanc BINDER 2016 Validation et qualification dans un environnement régulé
([file:///C:/Users/Acer/Downloads/2016_10_WP_Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment_FR%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Acer/Downloads/2016_10_WP_Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment_FR%20(1).pdf)). consulté le 22/04/2022
22. BENMOUSSA A. Comment envisager une transposition industrielle : exemple d'une adaptation Industrielle d'un procédé de fabrication de comprimés 2012.
23. livre « pharmacotechnie industrielle » : Yves rossetto avec collaboration de 40 professionnels de l'industrie pharmaceutique.
24. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
25. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 : Validation: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.02_fre.pdf;jsessionid=7FC1FBE123D0B599BC8788FBB9DD2DE7?sequence=2
26. <https://www.pharmaguideline.com/2017/09/validation-program-in-pharmaceutical.html> .consulté le 18/02/2022
27. AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DESANTÉ : Bonnes pratiques de fabrication : Bulletin officiel N o 2009/9 bis Fascicule spécial.
28. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
29. <https://www.pharmaguideline.com/2017/09/validation-program-in-pharmaceutical.html> .consulté le 20/04/2022
30. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 Validation: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.02_fre.pdf;jsessionid=7FC1FBE123D0B599BC8788FBB9DD2DE7?sequence=2
31. <https://www.pharmaguideline.com/2017/09/validation-program-in-pharmaceutical.html> .consulté le 20/04/2022
32. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.

33. Bureau International des Poids et Mesures. <https://www.bipm.org/fr/about-us/> consulté le 25/04/2022
34. Camp C Robert, *le benchmarking pour atteindre l'excellence et dépasser vos concurrents*, p.23. éditions d'organisation 1997 BengtK , *le benchmarking, un indicateur d'excellence en matière de qualité et de productivité* P . 45. Editions Masson 1997
35. BengtK , *le benchmarking, un indicateur d'excellence en matière de qualité et de productivité* P . 45. Editions Masson 1997
36. Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques, OMS, Genève, 1998
37. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par les décisions des 30 décembre 2016, 6 mai 2019 et 26 novembre 2020
38. Arrêté N° 91-4320/MS-AS-PF/CAB du 03 /11/1991, fixant les règles relatives aux établissements de fabrication de produits pharmaceutiques, et les règles de bonnes pratiques de fabrication
39. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) Partie 2 : Modes opératoires normalisés et formules originales de fabrication
40. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016
41. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
42. Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. 9ème édition, Masson ; 2009 ; p : 9-35
43. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016
44. La qualité pharmaceutique, Association MERI, Editions Santé, 1991
45. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016
46. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016
47. Feinberg M. L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques. Edition Tec & Doc ; 2ème édition ; 2001 ; p : 2-3 et 5
48. Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. 9ème édition, Masson ; 2009 ; p : 9-35
49. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
50. e Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. 9ème édition, Masson ; 2009 ; p : 9-37
51. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
52. Jacques C.J. van der Donck, Contamination Control : A System approach. In : Developments in Surface Contamination and Cleaning, Methods for Removal of Particle Contaminants. Elsevier 2010 ; p : 57-80
53. Martinowsky M. Recommandations et démarche d'amélioration de la qualité. Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 ; 653-655
54. La qualité pharmaceutique, Association MERI, Editions Santé, 1991
55. Martinowsky M. Recommandations et démarche d'amélioration de la qualité. Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 ; 653-655
56. Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. 9ème édition, Masson ; 2009 ; p : 9-35
57. Martinowsky M. Recommandations et démarche d'amélioration de la qualité. Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 ; 653-655
58. Volck N. déployer et exploiter Lean Six Sigma. Paris : Eyrolles Editions d'Organisation ; 2009 ; p : 97
59. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
60. Volck N. déployer et exploiter Lean Six Sigma. Paris : Eyrolles Editions d'Organisation ; 2009 ; p : 97
61. Volck N. déployer et exploiter Lean Six Sigma. Paris : Eyrolles Editions d'Organisation ; 2009 ; p : 97
62. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
63. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Dire Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
64. Doblhoff-Dier O. Quality control and assurance from the development to the production of biopharmaceuticals. TibTech juillet 1999
65. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Guide BPF Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016.
66. ISO/Guide 73:2009(fr), Management du risque — Vocabulaire [Internet]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:guide:73:ed-1:v1:fr>
67. IFIS. Formation « Le management du risque dans un établissement exploitant ». 2017

68. ACMS. Qu'est-ce qu'un risque professionnel ? [Internet]. Disponible sur:<https://www.acms.asso.fr/tags/qu%E2%80%99est-ce-qu%E2%80%99un-risqueprofessionnel>
69. 11. Lacombe M. Le management des risques dans un projet. 2015
70. Sottiez J-P, Philippon F. De l'analyse des risques au management des risques. Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de ChâtenayMalabry). 2018.
71. Sottiez J-P, Philippon F. De l'analyse des risques au management des risques. Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de ChâtenayMalabry). 2018
72. IFIS. Formation « Le management du risque dans un établissement exploitant ». 2017
73. Sottiez J-P, Philippon F. De l'analyse des risques au management des risques. Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de Châtenay Malabry). 2018
74. Do B. Réglementation pharmaceutique relative à l'évaluation des spécialités pharmaceutiques : les principaux référentiels appliqués. Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry). 2018.
75. Daubé M. D'ICH Q8 à Q10: la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité. Th D Pharm, Bordeaux, 2014
76. IFIS. Formation « Le management du risque dans un établissement exploitant ». 2017.
77. Sottiez J-P, Philippon F. De l'analyse des risques au management des risques. Enseignement du Master 2 Management de la Qualité (faculté de Pharmacie de ChâtenayMalabry). 2018.
78. 24. Seetharam Kandarpa ASQ CMQ/OE, CPGP, CQA. ICH Q9 Quality Risk Management [Internet]. Disponible sur:<https://fr.slideshare.net/ramu9682/ich-q9-quality-riskmanagement-52976101>
79. <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/inspection>
80. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm-afssaps_syntheseetabgeneriques2009.pdf
81. France. Code de la santé publique. Article L5313-1 Modifié par Ordonnance n°2013-1183 du 19 décembre 2013 [en ligne]. Art. 20 [consulté le 22 novembre 2017]. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F1E5E99F4F229B486216FA1A156B2824.tplgfr32s_3?idSectionTA=LEGISCTA000006171403&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20171121
82. ANSM. Le processus d'inspection [en ligne]. Disponible : [http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/(offset)/0)
83. <https://fr.scribd.com/document/491574776/PASDELOUP-THESEPHIE-2018>
84. Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie
85. ANSM. Coopération internationale [en ligne]. Disponible : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-inspection/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-inspection/(offset)/3)
86. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01960349/document>
87. [Stratégie d'inspection des établissement de sperme \(POLITIQUE-0023\)](#)
88. [Gestion des demandes et du rendement en matière de licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(GUI-0127\)](#)
89. [Guide de classification des observations liées aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments en fonction du risque \(GUI-0023\)](#) <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/guide-classification-observations-bpf-medicaments-fonction-risque-0023.html>
90. [Gestion des risques liés à la qualité ICH thème Q9](#) <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-2.html>
91. [Politique de conformité et d'application de la loi pour produits de santé \(POL-0001\)](#) et la [Politique d'application de la loi pour les bonnes pratiques de fabrication \(BPF\) des médicaments et les licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(LEPP\) \(POL-0004\)](#).
92. ANSM. Le processus d'inspection [en ligne]. Disponible : [http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/(offset)/0)
93. http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/ouahab-ammam/files/conception_dusine_pharmaceutique
94. http://staff.univbatna2.dz/sites/default/files/belkacemi_redha/files/conception_dune_usine_pharmaceutique_2019_dr_boulesbiaat.pdf
95. <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/rejoignez-nous/nos-metiers>
96. ANSM. Le processus d'inspection [en ligne]. Disponible : <http://ansm.sante.fr/A>

