

République Algérienne Démocratique et Populaire.

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.

Université SAAD DAHLEB DE BLIDA -1-.

Faculté de Médecine.

Département de Pharmacie.



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie intitulé :

**Le système Qualité Pharmaceutique au profit des
bonnes pratiques de fabrication en Industrie
Pharmaceutique.**

Présenté et soutenu par :

Fatma Zohra BAKIR

Encadré par :

Dr. S. ARIES Maitre-Assistant en Chimie Minérale

Devant le jury :

Dr. L. AZOUZ Maitre-Assistante en Chimie Analytique (Présidente)

Dr. L. LACEB Maitre-Assistante en Chimie Thérapeutique (Examinatrice)

Année universitaire:

2021-2022

Sommaire:

SOMMAIRE	2
Liste des figures:.....	6
Liste de tableaux.....	7
Liste des abréviations:.....	8
CHAPITRE 1 : GENERALITES ET CONTEXES REGLEMENTAIRES.	2
1 Médicament :	3
1.1 Définition:.....	3
2.1 Bases réglementaires relatives à la production des médicaments :	4
2.1.1 Loi de santé :.....	4
2.1.2 Bonnes pratiques de fabrication:	5
2.1.3 Bonnes pratiques de laboratoires:	7
2.1.4 Autres :	8
2.1.4.1 Les pharmacopées :.....	8
2.1.4.2 Le Comité International d’Harmonisation ICH :	8
2.1.4.3 L’organisation internationale de standardisation ISO :.....	9
2.1.4.4 Le comité européen de normalisation CEN:.....	10
2.1.4.5 L’organisation mondiale de la santé OMS :.....	10
2.1.5 Réglementation en Algérie:.....	11
2.1.5.1 Autorités réglementaires en Algérie:	11
2.1.5.1.1 ANPP:.....	11
2.1.5.1.1.1 CREATION:.....	12
2.1.5.1.1.2 MISSIONS ET ORGANISATION:	12
Chapitre 2: Assurance Qualité.....	14
3 La qualité en industrie pharmaceutique :	16
3.1 La définition de la qualité:.....	16
3.2 Système management de la qualité:.....	19
3.2.1 Eléments bases de SMQ:	19
3.2.2 Définition:.....	19
3.2.3 Principes fondamentaux du SMQ:.....	21
3.2.3.1 L’orientation client :	21
3.2.3.2 Le leadership :	22
3.2.3.3 Implication du personnel :.....	23

3.2.3.4	L'Approche processus :.....	23
3.2.3.5	Management par approche système :	24
3.2.3.6	Amélioration continue :.....	25
3.2.3.7	Approche factuelle pour la prise de décision :.....	25
3.2.3.8	Relations mutuellement bénéfiques :	26
3.3	Assurance Qualité (AQ) :	26
3.3.1	Pratiques de l'assurance qualité:	29
3.3.1.1	Outils qualité :	30
3.3.1.1.1	Le Brainstorming :	30
3.3.1.1.1.1	Définition :.....	30
3.3.1.1.1.2	Objectifs :	30
3.3.1.1.1.3	Description - Réalisation - Organisation :.....	30
3.3.1.1.2	Les feuilles de relevé de données:	31
3.3.1.1.2.1	Définition :.....	31
3.3.1.1.2.2	Objectifs :	31
3.3.1.1.2.3	Réalisation - Exemple:	31
3.3.1.1.3	La méthode QQQCCP :	32
3.3.1.1.3.1	Définition:.....	32
3.3.1.1.3.2	Objectifs:	32
3.3.1.1.3.3	Réalisation - Exemple :	33
3.3.1.1.4	Les cartes de contrôle :	34
3.3.1.1.4.1	Définition :.....	34
3.3.1.1.4.2	Objectifs :	34
3.3.1.1.4.3	Description - Réalisation :	34
3.3.1.1.5	Les cinq pourquoi :	35
3.3.1.1.5.1	Définition :.....	35
3.3.1.1.5.2	Objectifs :	35
3.3.1.1.5.3	Description - Réalisation :	35
3.3.1.1.6	Le diagramme cause - effet :	36
3.3.1.1.6.1	Définition :.....	36
3.3.1.1.6.2	Objectifs :	36
3.3.1.1.6.3	Description - Réalisation :	36
3.3.1.1.7	Le diagramme de Pareto:	37
3.3.1.1.7.1	Définition :.....	37
3.3.1.1.7.2	Objectifs :	37
3.3.1.1.7.3	Description - Réalisation :	37

3.3.1.2	Qualification-Validation-Maitrise du changement :.....	39
3.3.1.2.1	Validation :	39
3.3.1.2.1.1	Validation prospective :.....	41
3.3.1.2.1.2	Validation rétrospective :.....	41
3.3.1.2.1.3	Validation concomitante (ou simultanée) :.....	42
3.3.1.2.2	Qualification :	42
3.3.1.2.2.1	•Qualification de la conception (en anglais Design Qualification, DQ) :.....	43
3.3.1.2.2.2	• Qualification de l'installation (Installation Qualification, IQ) :.....	44
3.3.1.2.2.3	• Qualification opérationnelle (Operational Qualification, OQ) :.....	44
3.3.1.2.2.4	• Qualification des performances (Performance Qualification, PQ) :.....	44
3.3.1.2.3	Maitrise des changements :	44
 Erreur ! Signet non défini.	
	Chapitre 3 : Bonnes pratiques de fabrication.....	46
4	Contenu du guide BPF:	47
4.1	SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE:.....	48
4.1.1	Assurance qualité:	48
4.1.2	Contrôle de la qualité:	49
4.1.2.1.1.1	Contrôles en cours de process (IPC) :.....	49
4.1.2.1.1.2	Gestion d'une anomalie :	50
4.1.2.1.1.3	Définition d'une anomalie:.....	50
4.1.2.1.1.4	Gestion des Actions Correctives et Préventives (CAPA) :.....	53
4.1.3	GESTION DU RISQUE QUALITE :.....	53
4.2	PERSONNEL :	54
4.2.1	Un organigramme:.....	54
4.2.2	La formation:	55
4.2.3	Hygiène du personnel:.....	55
4.2.4	Consultants :.....	56
4.3	LOCAUX ET MATERIEL:	56
4.3.1	LOCAUX:.....	56
4.3.1.1	ZONES DE PRODUCTION :.....	57
4.3.1.2	ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ :	59
4.3.1.3	ZONES ANNEXES :	59
4.3.2	MATERIEL:	59
4.4	DOCUMENTATION:.....	60
4.4.1	PRODUCTION :.....	61
4.4.2	PREVENTION DES CONTAMINATIONS CROISEES PENDANT LA PRODUCTION :.....	62

4.4.2.1	Mesures techniques :	63
4.4.2.2	Mesures organisationnelles :	64
4.5	LE CONTROLE QUALITE:	65
4.6	ACTIVITES EXTERNALISEES:	65
4.7	RÉCLAMATIONS, DEFAUTS QUALITÉ ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS:	66
4.8	AUTO-INSPECTION:	66
	Références bibliographiques:	I

Liste des figures:

Figure 1: Diagramme d'Ishikawa selon les 5 M.	7
Figure 2: Evolution de la qualité selon l'ISO.	9
Figure 3:organisation de l'ANPP.	12
Figure 4 :De la qualité attendue à la qualité perçue.	18
Figure 5:schéma illustrant un système de qualité pharmaceutique selon l'ICH10.	20
Figure 6:les huit principes de Management qualité.	21
Figure 7: phase de l'orientation client.	22
Figure 8: vue d'une approche processus.	23
Figure 9: vue d'une approche système.	25
Figure 10: schéma résumant un système de management de la qualité.	26
Figure 11: Les règles de l'assurance qualité.	27
Figure 12 : La roue de Deming.	29
Figure 13:Exemple de feuille de relevé de données.	32
Figure 14: première forme de carte de contrôle.	34
Figure 15: Exemples de progression avec la méthode des cinq pourquoi.	35
Figure 16: Représentation du diagramme d'Ishikawa.	37
Figure 17 : Représentation du diagramme de Pareto.	39
Figure 18: l'ensemble des activités de validation.	41
Figure 19 : Logigramme d'une démarche de maîtrise du changement.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 20: organisation du contrôle qualité dans une usine pharmaceutique.	49
Figure 21: protocole standard et critères à vérifier.	50
Figure 22: déclaration de l'anomalie.	51
Figure 23: Logigramme du cycle de vie d'une anomalie.	52
Figure 24 : les neuf chapitres des BPF.	Erreur ! Signet non défini.

Liste de tableaux

Tableau 1: exemple d'un tableau de causes et leurs pourcentages.	38
Tableau 2: exemple d'un tableau représentant les causes et leurs pourcentages.....	38
Tableau 3: Résumé de l'application des outils de base de la qualité.....	39
Tableau 4: Différentes catégories d'anomalie.	51

Liste des abréviations :

AFNOR	:	Association Française de Normalisation.
AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché.
ANSM	:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
BPF	:	Bonnes Pratiques de Fabrication.
BPL	:	Bonnes Pratiques de Laboratoire.
CAPA	:	Corrective and Preventive Action.
CFR	:	Code des règlements fédéraux.
CEE	:	Central and Eastern Europe.
CFR	:	Code of Federal Regulations.
CQ	:	Contrôle Qualité.
CSP	:	Code de Santé Publique.
c-GMP	:	current Good Manufacturing Practices
DE	:	Décision d'Enregistrement.
EMA	:	European Medicines Agency.
FDA	:	Food and Drug Administration.
ICH	:	International Council for Harmonization.
ISO	:	International Organization for Standardization.
5M	:	Matériels, Méthodes, Matières, Milieu, Main d'œuvre.
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé.
PA	:	Principe actif.
PDCA	:	Plan, Do, Check, Act.
QQOQCCP	:	Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien et Pourquoi.
SMQ	:	Système de Management de la Qualité.
UE	:	The European Union.
ZAC	:	Zone Atmosphère Contrôlées.

Remerciements :

La réalisation de ce mémoire a été possible tout d'abord grâce au bon dieu et le concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma reconnaissance à mon encadrant, Dr Aries Sami.

Je désire aussi remercier les membres de jury, qui ont accepté d'évaluer ce travail.

Je tiens à remercier spécialement l'effectif de l'administration de l'université Saad Dahleb, pour leur patience, écoute et service.

Un grand merci à ma famille, mes proches et mes amies, votre soutien ne peut pas être décrit.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche tout au long de mon cursus.

Introduction :

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

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

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

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

Chapitre 1 :
GENERALITES ET
CONTEXES
REGLEMENTAIRES.

CHAPITRE 1 : GENERALITES ET CONTEXES REGLEMENTAIRES.

1 Médicament :

1.1 Définition:

Le code de la Santé publique (article L.5111-1) définit le médicament : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Ce sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.»¹

Le médicament respecte des réglementations contraignantes, fait partie de la boucle de fabrication et est fourni aux professionnels et aux patients sous une surveillance et un contrôle très stricts.

Ce médicament contient :

- Un principe actif, substance d'origine chimique ou naturelle, caractérisé par un mécanisme d'action thérapeutique ou préventif spécifique dans l'organisme.
- Un excipient, chimique ou naturel qui facilite l'utilisation des médicaments mais n'a pas d'effet thérapeutique.²

¹ Institut international de recherche anti contrefaçon du médicament [Site Web] disponible sur: <http://www.iracm.com/> , consulté le 17/01/2020.

² Définition d'un médicament ministère de la santé et la prévention [Site Web] disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament> , consulté le 16/03/2022.

1.2 Bases réglementaires relatives à la production des médicaments :

1.2.1 Loi de santé :

En Algérie, les activités pharmaceutiques sont régies par le Code de la Santé Publique (CSP), qui stipule que la production pharmaceutique doit être réalisée conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

Au cours des dernières décennies, la législation algérienne sur les activités liées au médicament a connu plusieurs évolutions majeures. Tout d'abord, il convient de noter qu'une réglementation est en réalité une législation, car parmi tous les articles qui la composent, certains sont de nature pénale.³

En Europe, la CEE a adopté les lignes directrices européennes sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) en janvier 1989 conformément à l'article 19bis de la directive 75/319/CEE du 20 mai 1975.⁴

La directive 91/356/CEE du 13 juin 1991 présente des principes et lignes directrices pour les BPF des médicaments à usage humain, applicables à partir du 1er janvier 1992 par les États membres. Il fait également référence au guide de 1989. En France, il y a eu un passage du stade d'une simple directive ministérielle en 1978 à une base législative de la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992, qui a modifié l'article L-600 du code de la santé publique et rendre la fabrication des produits pharmaceutiques selon les BPF une obligation légale. Plusieurs éditions des BPF ont ensuite été publiées en 1992, 1993 et 1995 en intégrant de nouveaux éléments tels que la notion de personne qualifiée, ou les médicaments dérivés du sang, et les médicaments destinés aux essais cliniques... Enfin, L'édition de 1998 (décret du 18 décembre 1997) a permis une avancée technologique majeure en établissant des lignes directrices pour la fabrication de médicaments stériles.⁵

Ces éditions ont été progressivement complétées par diverses annexes de l'UE, parfois suite à l'adaptation et à l'introduction de lois nationales, jusqu'à l'annexe 19.

Au niveau des États-Unis, 21 CFR Titre 4 Partie 211, plus précisément l'article 25, définit la qualification du personnel comme toute combinaison de trois éléments : les compétences de

³ **Medicines: Good manufacturing practices** [site web] Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/medicines-good-manufacturing-processes> consulté le 31/03/2022.

⁴ **P. Wehrlé**. Pharmacie galénique : Formulation technologie pharmaceutique. 2e ed Maloine (Paris 2012).

⁵ **LE HIR(Alan), CHAUMEIL (Jean Claude), BROSSARD(Denis)**, Abrégés pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, p 10, ELSEVIER-MAISON ,9eme édition, France ,2009.

base (parcours académique), suivies d'une formation régulière en matière de BPF, et Enfin, il y a l'expérience fonctionnelle. La formation périodique doit être poursuivie avec une fréquence suffisante. Les BPF constituées du 21 CFR 211 sont complétées par divers textes dont certains sont issus de processus internationaux d'harmonisation, comme le texte ICH Q7A "GMP for Active Pharmaceutical Ingredients" connu sous le nom d'Annexe 18 en Europe.⁶

Au niveau du système d'assurance de la qualité, l'application des BPF doit se faire par tous les moyens nécessaires, ce qui laisse toute initiative libre de s'appliquer, et notamment celles les plus originales les plus efficaces.

Au niveau des postes, le personnel doit être qualifié et formé, en nombre suffisant, grâce à des programmes disponibles dont le contenu doit être approuvé par les responsables techniques de la firme, en général le responsable du contrôle qualité ou de la production.

Si une formation initiale doit être dispensée aux nouveaux embauchés, des recommandations d'hygiène personnelle doivent être données, notamment au niveau du port des vêtements protecteurs spéciaux.

Enfin, la formation continue dont les procès-verbaux des séances de formation doit être conservée, doit être périodiquement organisée et évaluée quant à son efficacité pratique vis-à-vis du personnel.⁷

1.2.2 Bonnes pratiques de fabrication:

L'industrie pharmaceutique est soumise à un haut degré de qualité, c'est pourquoi il est important de placer le développement, la fabrication et le contrôle des produits pharmaceutiques dans un système de certification de la qualité. Ainsi, pour les sites de production, leurs activités sont régies par les BPF.

Les BPF sont apparues pour la première fois grâce à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui a rédigé le premier projet de texte en 1967, puis le publier pour la première fois en 1968, et s'appuie désormais sur la version 2015.

⁶ ANSM: bonnes pratiques de laboratoires [site web] disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-laboratoire> , consulté le 11/04/2022.

⁷ ANSM : guide de bonnes pratiques de fabrication, disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf> , consulté le 28/03/2019.

C'est à la suite du scandale du Thalidomide que ces BPF sont arrivées. Elles ont été créées en 1963 par la FDA aux Etats-Unis. A partir de 1969, l'OMS recommande fortement l'application des BPF par l'industrie pharmaceutique. En France, ce n'est qu'en 1978 que l'on voit apparaître la notion de BPF, mises en place via une instruction ministérielle, sous forme d'un guide: "Les pratiques de bonne fabrication". Une seconde édition de ce guide voit le jour en 1985 et s'intitule "Les bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques", qui ne sont que des recommandations. En 1989, Un guide Européen est établi, il sera appliqué en France en 1992. A ce moment ce ne sont plus des recommandations de pratiques, mais des obligations de mise en œuvre des pratiques. ⁸

Depuis cette période, les BPF n'ont cessé d'évoluer du fait de l'évolution des pratiques, des processus industriels, de l'intégration de nouvelles technologies et de l'amélioration continue.

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 ». ⁹

Les BPF sont un système qui permet de s'assurer que les produits sont produits et contrôlés de manière cohérente selon les normes de qualité. Il est conçu pour minimiser les risques associés à la fabrication de tout produit pharmaceutique qui ne peuvent être éliminés par l'essai du produit final. Les principaux risques sont les suivants : une contamination accidentelle du produit, des atteintes de la santé ou voire la mort ; un étiquetage incorrect sur les récipients, ce qui signifie que le patient reçoit le mauvais médicament ; un ingrédient actif insuffisant ou excessif, entraînant un traitement inefficace ou des effets indésirables. Les BPF couvrent tous les aspects de la production, des matériaux de départ, des locaux, de l'équipement et de la formation et l'hygiène du personnel.

Des procédures écrites détaillées sont essentielles pour chaque processus pouvant affecter la qualité du produit fini. Il doit y avoir une preuve documentée systématique que les procédures correctes ont été effectuées à chaque étape du processus de fabrication - chaque fois qu'un produit est fabriqué.

⁸ WHO [site web], disponible sur: <https://www.who.int/>, consulté le 05/02/2020.

⁹ U.S. Pharmacopeia [site web], Disponible sur: <https://www.usp.org/200-anniversary/usp-building-trust-for-200-years>, consulté le 25/04/2022.

L'OMS a élaboré des lignes directrices détaillées pour les bonnes pratiques de fabrication. De nombreux pays ont défini leurs propres exigences en matière de BPF sur la base des BPF de l'OMS. D'autres ont harmonisé leurs exigences, par exemple au sein de l'Association des nations de l'Asie du Sud-Est (ANASE), de l'Union européenne et de la Convention sur l'inspection des produits pharmaceutiques.

En plus des lignes directrices définissant les exigences spécifiques relatives à des formes galéniques particulières médicaments stériles, radioactifs...ou à des points particuliers tels que l'échantillonnage des MP et les systèmes informatisés. Tout à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les « **5M** » qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament :

- **Main-d'œuvre** (ensemble du personnel : direction, encadrement et exécution) ;
- **Matériel** (locaux et équipements) ;
- **Milieu** (environnement intérieur et extérieur) ;
- **Méthode** (procédés et procédures) ;
- **Matière** (matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures).¹⁰

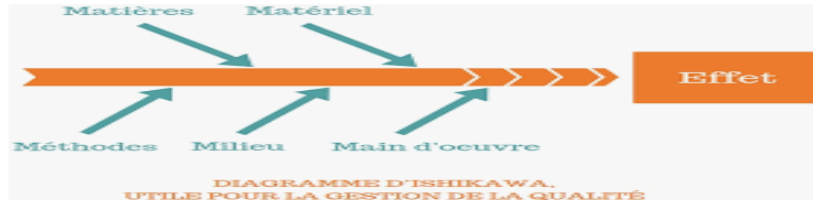


Figure 1: Diagramme d'Ishikawa selon les 5 M.

1.2.3 Bonnes pratiques de laboratoires:

Les principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) fournissent un système de garantie de qualité pour l'organisation et le fonctionnement des laboratoires "installations d'essai" qui effectuent des essais de sécurité non cliniques sur les produits chimiques. Le but des BPL est d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires. Reconnues donc au niveau international, elles permettent de limiter la réplication d'études équivalentes et de réduire le recours aux animaux de laboratoire.¹¹

¹⁰ ICH International Conference of Harmonization, [site web] disponible sur: <https://www.ich.org/>, consulté le 01/04/2022.

¹¹ ANSM: bonnes pratiques de laboratoires [site web] disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-laboratoire>, consulté le 20/01/2020.

1.2.4 Autres :

1.2.4.1 Les pharmacopées :

La Pharmacopée est l'ouvrage réglementaire des professionnels de santé qui définit :

Les normes de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leurs contenants. Les méthodes analytiques utilisées pour en assurer le contrôle. Elles englobent tous les critères permettant d'assurer un contrôle de qualité optimal et les regroupent et publient sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée. Ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

1.2.4.2 Le Comité International d'Harmonisation ICH :

L'ICH est un comité créé à l'initiative de la CEE et fonctionne comme une réunion de coordination des exigences en matière d'AMM entre les Etats-Unis, le Japon et l'union européenne. Des délégués de l'industrie et des autorités nationales y participent. Si les documents de l'ICH traitent initialement des exigences requises au niveau des nouveaux médicaments, ils ont également un impact au niveau des produits génériques. Les guidelines ICH sont très utiles pour R&D. Ils peuvent être opposables (stabilité, validation, techniques d'analyse...). Le rôle des ICH est de travailler à l'harmonisation des principes de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

Les objectifs de l'ICH sont regroupés en quatre catégories majeures.

Q: Objectifs qualité, relatant l'assurance qualité chimique et pharmaceutique. Exemples:

- ✓ Q1 test de stabilité.
- ✓ Q8 pharmaceutical development.
- ✓ Q9 Quality Risk Management.
- ✓ Q10 Pharmaceutical Quality System.

S: objectifs sécurité.

E: objectifs efficacité.

M: objectifs multidisciplinaires.

Les réalisations en matière d'harmonisation dans le domaine de la qualité comprennent des étapes cruciales telles que la réalisation d'études de stabilité, la définition de seuils pertinents pour les tests d'impuretés et une approche plus souple de la qualité pharmaceutique basée sur la gestion des risques liés aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).¹²

1.2.4.3 L'organisation internationale de standardisation ISO :

Les normes ISO sont des référentiels exigeants et internationalement reconnus couvrant toutes les phases, de l'identification initiale des exigences et des attentes du client à la satisfaction finale. Ainsi la certification formalise et systématise une culture d'entreprise essentiellement centrée sur le client.

C'est un indicateur objectif et validé du niveau de qualité atteint par une organisation (qui doit être mesuré pour progresser). Cet objectif est considéré comme un projet fédérateur pour tous les acteurs : « on ne connaît pas le monde vers lequel on va, il faut se saisir du futur que l'on veut avoir » (H. Serieyx).

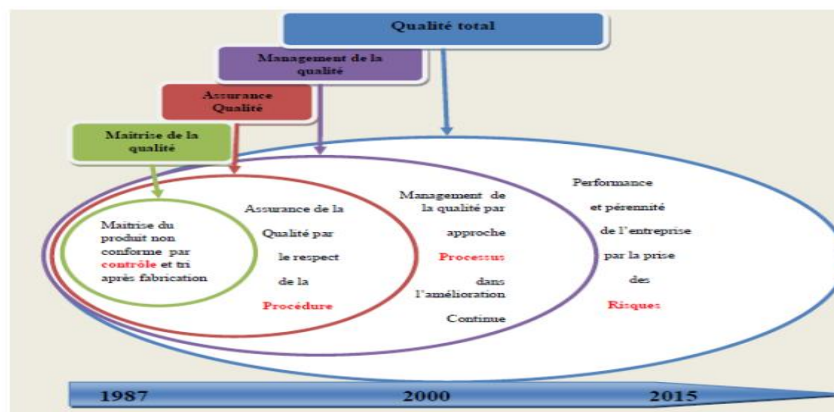


Figure 2: Evolution de la qualité selon

l'ISO.

Désormais l'ensemble des normes établies se répartit en quatre grandes normes:

- Les normes « ISO 9000, 2000 » : système de management de la qualité.
- Les normes « ISO 9001, 2000 » : système de management de la qualité -exigence.
- Les normes « ISO 9004, 2000 » : système de management de la qualité –lignes directrices pour l'amélioration des performances.

¹² ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [site web] Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>, consulté le 13/05/2022.

– Les normes « ISO19011, 2000 » : lignes directrices pour l’audit environnemental et l’audit qualité.

1.2.4.4 Le comité européen de normalisation CEN:

Le Comité européen de normalisation est une association qui regroupe les organismes nationaux de normalisation de 34 pays européens. Le CEN fournit une plate-forme pour l’élaboration de normes européennes et d’autres documents techniques liées à une large gamme de produits, matériaux, services et processus.

1.2.4.5 L’organisation mondiale de la santé OMS :

L’Organisation mondiale de la Santé (OMS), est l’institution spécialisée de l’Organisation des Nations unies (ONU) pour la santé publique créée en 1948.

L’OMS est dirigée par les 192 États membres réunis à l’Assemblée mondiale de la Santé. Cette assemblée est composée des délégués représentant les États membres. Elle a pour fonctions principales d’approuver le programme et le budget de l’OMS pour l’exercice biennal suivant et de statuer sur ses grandes orientations politiques.¹³

L’action de l’OMS dans ce domaine est centrée sur un triple objectif, à savoir promouvoir :

- la disponibilité et l’accès universels pour ce qui est des médicaments essentiels.
- l’assurance de la qualité et de l’innocuité des médicaments.
- l’usage rationnel des médicaments.

Dans chacun de ces trois domaines techniques, l’OMS mène une action de plaidoyer en santé publique, assume des fonctions normatives au niveau mondial et apporte un appui technique aux pays. La responsabilité de l’OMS, en matière d’élaboration, d’adoption et de promotion de normes internationales concernant les produits pharmaceutiques est inscrite dans sa Constitution depuis plus de 60 ans.

Donc le rôle de l’OMS concerne les mesures visant à assurer la disponibilité de produits médicaux de qualité, sûrs, efficaces et d’un prix accessible.¹⁴

¹³ WHO: site web officiel, disponible sur <https://www.who.int/fr> , consulté le 05/02/2020.

¹⁴ Rôle de l’OMS concernant les mesures visant à assurer la qualité de médicament, disponible sur https://apps.who.int/gb/sf/pdf_files/A_SFFC_WG2-fr.pdf , consulté le 10/04/2022.

1.2.5 Réglementation en Algérie:

En Algérie le Code de la santé publique de 1976 prévoit le principe des BPF. Ils sont formellement prévus dans le décret 92/285 de juillet 1992 et le texte complet est publié en 1995 arrêté n°57 complété par les lignes directrices 13 et 14 de 1997 ainsi que par les bonnes pratiques cliniques en 2005.¹⁵

Le premier texte promulgué par l'Algérie fut le Code de la Santé de 1976 (décret n°76-79). Des descriptions très complètes et détaillées des activités liées au médicament et incluent les bonnes pratiques de fabrication. Comme il est spécifiquement indiqué les entreprises pharmaceutiques "doivent disposer d'équipements, d'aménagements et maintenir et prouver à tout moment que tous les produits sont conformes et que les contrôles nécessaires ont été effectués. Application des décrets 76/138 à 76/140 Complète le présent cahier des charges en ce qui concerne les pharmacies et les produits pharmaceutiques. En particulier, le décret n° 76/139 détaille les AMM des médicaments et leurs essais.

Selon le guide de la santé et la médecine en Algérie l'article 317 : ^On entend par fabrication la production des produits pharmaceutiques à partir des matières premières jusqu'au produit fini. Sont inclus dans cette définition le stockage des matières et matériaux de fabrication, le stockage des produits finis ainsi que les contrôles des matières premières, les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de libération de lots^.¹⁶

Les règles de bonnes pratiques de fabrication, de stockage et de distribution des produits pharmaceutiques sont fixées par voie réglementaire.¹⁷

1.2.5.1 Autorités réglementaires en Algérie:

1.2.5.1.1 ANPP:

L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques est un établissement public à gestion spécifique doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, sous la tutelle du ministre de la santé.

¹⁵ Jean Margerand, Florence Gillet-Goinard, Manager la qualité pour la première fois.

¹⁶ Jean-Marc Gandy Frédéric Paris, Etablir mes documents ISO 9001 version 2015: Le couteau suisse de la qualité.

¹⁷ CICERO.J L'orientation client dans le cycle de la qualité – QUALIBLOG | Le blog du manager QSE [Internet]. Disponible sur: <https://qualiblog.fr/principes-generaux-de-la-qualite/lorientation-client-dans-le-cycle-de-la-qualite> consulté le 28/05/2022.

1.2.5.1.1.1 CREATION:

Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 modifiée et complétée relative à la santé.

Ordonnance n° 20-02 du 11 Muharram 1442 correspondant au 30 août 2020 modifiant et complétant la loi n° 18-11 relative à la santé.

1.2.5.1.1.2 MISSIONS ET ORGANISATION:

La mission, l'organisation et le fonctionnement de cette agence sont définis par loi.

Décret exécutif n° 19-190 du 30 Chaoual 1440 correspondant au 3 juillet 2019, modifié et complété, fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'agence nationale des produits pharmaceutiques.

L'agence assure, notamment une mission de service public en matière d'enregistrement, d'homologation et de contrôle des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine, audits et inspections BPF. ¹⁸

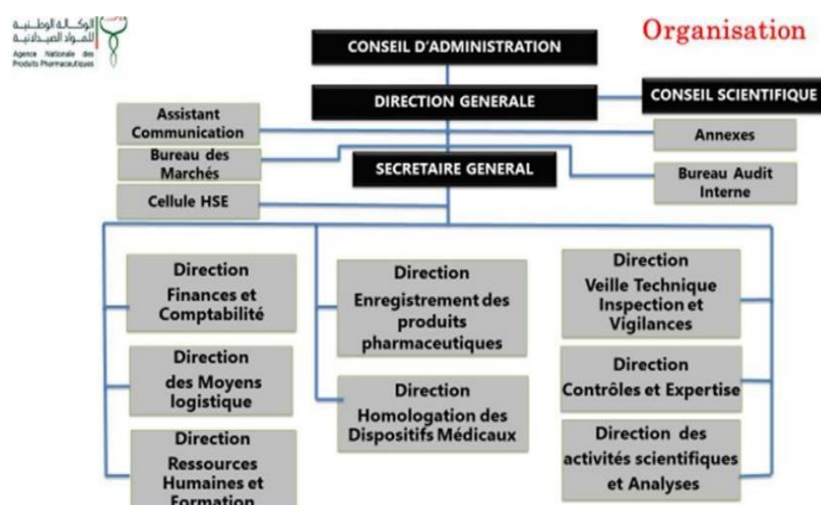


Figure 3: organisation de l'ANPP.

¹⁸ ISO 8402:1994 [site web], Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/data/standard/02/01/20115.html> , consulté le 18/04/2022.

Chapitre 2 :

Assurance Qualité.

CHAPITRE 2: ASSURANCE QUALITE.

L'internationalisation croissante du produit médicament impose aujourd'hui un système Assurance Qualité de plus en plus performant et une véritable évaluation et maîtrise du risque.

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

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

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

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

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

2 La qualité en industrie pharmaceutique :

2.1 La définition de la qualité:

Selon l'ISO 8402:« La qualité est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». (20)¹⁹

Datant de 1994, cette définition a été remplacée par celle soumise par l'ISO 9000:2015 qui définit la qualité comme étant "Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences".

Le terme « Intrinsèque » signifie que la caractéristique en question est permanente dans l'objet et non « attribuée ». Le terme qualité peut être utilisé avec des qualificatifs tels que médiocre, bon ou excellent.²⁰

AFNOR NF X 50-120 définit la qualité comme étant : « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins présents ou futurs des utilisateurs. Les utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client. Les besoins, exprimés ou potentiels, doivent être traduits et formulés en relation avec les différentes étapes nécessaires à la réalisation de la qualité (définition, conception, exécution, emploi). Les composantes de la qualité peuvent être notamment : caractéristiques et performances, fiabilité, maintenabilité, durabilité, sécurité d'emploi, caractère non polluant, cout global de possession (déboires occasionnés à l'utilisateur à partir de l'acquisition jusqu'à la fin de l'utilisation) ».

Ce concept général s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt à la satisfaction du consommateur.

Appliquée au domaine pharmaceutique, cette notion équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments.

Ces trois définitions mettent en avant l'indispensable satisfaction des besoins de l'utilisateur car elles sont soumises aux BPF.

Les grands principes du concept de la qualité dans l'industrie sont les suivants :

¹⁹ OMS : Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments. Genève, Nov. 2003, [site web], Disponible sur : <https://www.google.com/search?q=OMS.+Perspectives+politiques+de+l%27OMS+sur+les+m%C3%A9dicaments.+Gen%C3%A8ve%2C+Nov.+2003.&og=OMS> , consulté le 17/05/2022.

²⁰ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009 [Internet], Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Agence+Fran%C3%A7aise+de+S%C3%A9curit%C3%A9+Sanitaire+des+Produits+de+Sant%C3%A9%2C+2009> , consulté le 11/06/2022.

- La mesure : le coût d'obtention de la qualité car la qualité à un coût.
- La prévention : la maîtrise des processus de l'entreprise.
- Le respect des exigences : la primauté du client.
- L'objectif « zéro défaut » : la responsabilisation, la motivation de l'ensemble du personnel.

Pour parvenir à un niveau de qualité satisfaisant, l'implication du personnel à tous les niveaux de l'entreprise, de la direction aux opérateurs, est obligatoire. La notion de progrès permanent est primordiale dans l'industrie pharmaceutique, il ne faut pas se satisfaire de la qualité actuelle mais essayer d'atteindre le niveau « zéro défaut ».

Selon J.M. JURAN, auteur du Quality Control Handbook, parmi les différentes définitions de la qualité, ces deux définitions qui revêtent d'une importance capitale sur le management de la qualité et qui évoque la relation qualité-revenu qui est toujours au cœur du débat en industrie.

« La qualité désigne les caractéristiques des produits qui répondent aux besoins des clients et assurent ainsi leur satisfaction. En ce sens, le sens de la qualité est orienté vers le revenu. Le but d'une telle qualité supérieure est de fournir une plus grande satisfaction de la clientèle et, on l'espère, d'augmenter les revenus. Cependant, fournir des fonctionnalités plus nombreuses et / ou de meilleure qualité nécessite généralement un investissement et implique donc généralement une augmentation des coûts. Une meilleure qualité dans ce sens «coûte généralement plus cher. »²¹

Mais d'un autre côté, « la qualité signifie l'absence de carences - l'absence d'erreurs qui nécessitent de recommencer le travail (retravailler) ou qui entraînent des échecs sur le terrain, l'insatisfaction des clients, les réclamations des clients, etc. En ce sens, le sens de la qualité est orienté vers les coûts et une qualité supérieure coûte généralement moins cher. »²²

Ces deux définitions illustrent clairement la perception de la qualité comme étant un levier pour augmenter les revenus ou à l'inverse, un drainage supplémentaire des ressources de l'entreprise, puisque le mot qualité, écrit et prononcé de la même façon chez les industriels mais signifiant deux choses distinctes en termes de management financier.

²¹ B.FORMAN, C.GOURDON, Dictionnaire Qualité.

²² STEVEN A. OSTROVE, How to Validate a Pharmaceutical Process.

Cette dualité, ne devrait pas nous éloigner d'une notion importante qui est que « faire de la qualité, c'est partir du client pour essayer de faire fonctionner ce circuit magique de la qualité», (24) puisque les objectifs du SMQ sont doubles : garantir la qualité du produit s'obtient en prenant toutes les mesures et précautions nécessaires qui commencent bien avant que le produit soit fabriqué ou que le service soit rendu et ensuite démontrer que la qualité peut être obtenue .Et accroître la satisfaction des clients en même temps, puisque « la recherche de la qualité passe par quatre phases successives qui partent du client, transitent par l'entreprise pour revenir au client. »²³

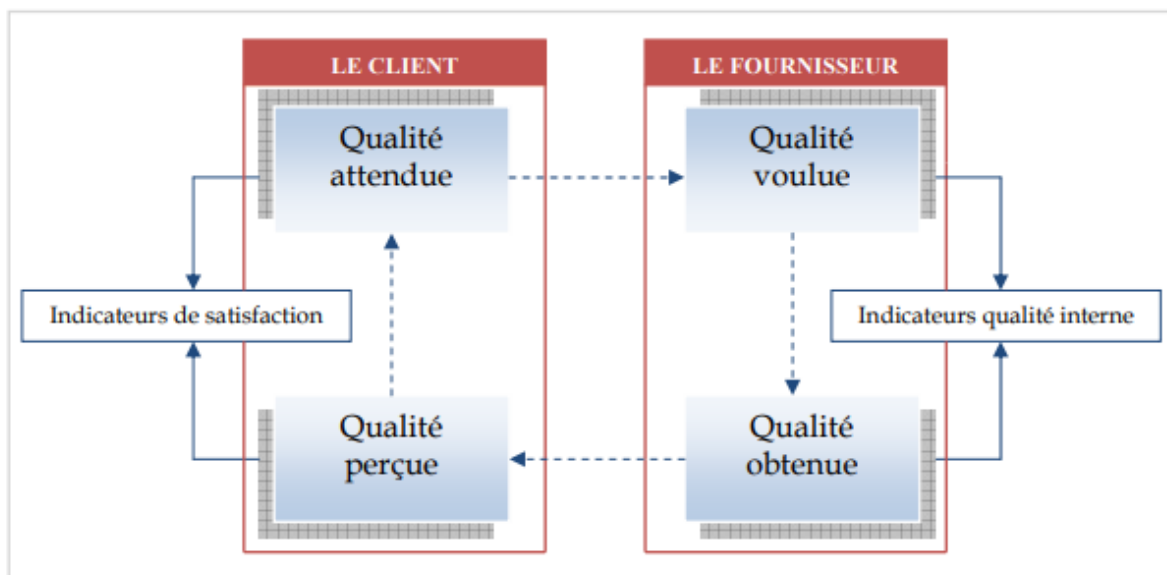


Figure 4 : De la qualité attendue à la qualité perçue.

En Algérie, pour attribuer une DE (décision d'enregistrement) à un fabricant, notamment une industrie pharmaceutique, pour un produit déterminé, la qualité de ce dernier doit être clairement définie dans son dossier. Un système qualité pharmaceutique devrait garantir une connaissance du produit et du process, avec une amélioration continue non seulement de ce dernier, mais du système général de la production pharmaceutique de la réception, fabrication, allant jusqu'à la chaîne d'approvisionnement qui devrait être approuvée, avec à la fin de cette boucle un mécanisme d'auto-inspection jumelé à un audit qualité régulier. La mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ) permettrait d'atteindre ces objectifs.

²³ Annexe 15 du guide communautaire des Bonnes Pratiques de Fabrication - Qualification et Validation, Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Annexe+15+du+guide+communautaire+des+Bonnes+Pratiques+de+Fabrication+-+Qualification+et+Validation&og>, consulté le 10/06/2022.

2.2 Système management de la qualité:

2.2.1 Eléments bases de SMQ:

- Les éléments de base de la gestion qualité selon l’OMS :
 - Une infrastructure appropriée ou « système qualité », qui englobe la structure organisationnelle, les procédures, les procès et les ressources.
 - Des actions systématiques nécessaires pour assurer que le produit satisfait aux exigences de qualité requises. L’ensemble de ces actions représente l’ « Assurance Qualité ».
- Les concepts assurance de la qualité, BPF et contrôle de la qualité, qui sont des aspects interdépendants de la gestion de la qualité. Ils sont extrêmement importants pour la fabrication et le contrôle des produits pharmaceutiques.²⁴

2.2.2 Définition:

L’ISO 9000:2015 définit tout d’abord le management en tant qu’un concept général comme étant des

« Activités coordonnées pour orienter et diriger un organisme. »

L’ISO 9000:2015 ajoute la précision que «le management de la qualité peut inclure l’établissement de politiques qualité et d’objectifs qualité, et de processus permettant d’atteindre ces objectifs qualité par la planification de la qualité, l’assurance de la qualité, la maîtrise de la qualité et l’amélioration de la qualité. »²⁵

Aujourd’hui, l’**ICH10** constitue un guide pour les industriels dans la mise en place d’un système efficace de management de la qualité, basé sur une approche plus scientifique, incluant la gestion du risque à tous les stades de la vie du produit. Ce guide s’appuie sur les concepts qualité et la terminologie des normes ISO (International Standard Organisation) en y intégrant la réglementation issue des BPF européennes 2015.

²⁴ Levacher É, **Qualification & validation dans l’industrie pharmaceutique**. 2e éd. Tours: IMT éditions; 2017. (Cahiers techniques de l’IMT).

²⁵ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009 [site web], Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Agence+Fran%C3%A7aise+de+S%C3%A9curit%C3%A9+Sanitaire+des+Produits+de+Sant%C3%A9+2009&og=>, consulté le 11/06/2022.

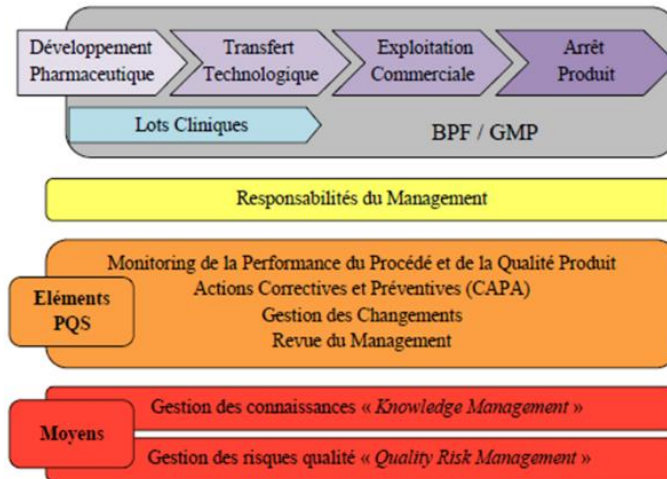


Figure 5: schéma illustrant un système de qualité pharmaceutique selon l'ICH10.

L'ICH10 Q10 décrit un modèle de Pharmaceutical Quality System (PQS) qui a pour objectif de délivrer un produit de qualité, d'établir et de maintenir le contrôle de cette qualité et de faciliter l'amélioration continue. Afin d'atteindre ces objectifs, l'ICH Q10 va venir compléter les BPF existantes, en s'attachant à décrire les éléments spécifiques d'un système qualité et les responsabilités de chacun dans l'élaboration et le maintien de la performance d'un tel système.²⁶

On considère actuellement que toute démarche Qualité se fonde sur trois principes:

- La satisfaction des besoins et/ou l'aptitude à l'emploi du produit ou du service (importance de la relation client - fournisseur).
- La maîtrise des processus.
- La conformité à un référentiel (rôle des normes et des standards).

Ce qu'il est important de noter, c'est que, en fabrication, l'assurance de la qualité n'a pas pour objectif d'augmenter la qualité. Le niveau de la qualité est établi une fois pour toute, c'est celle du prototype qui est fixée dans la période de conception. Cette qualité du prototype n'est pas une qualité minimale. Si la mise en place d'un système d'assurance de la qualité réalise un progrès, c'est en garantissant une plus grande régularité et, par conséquent, une plus grande fiabilité. Autrement dit, l'assurance de la

²⁶ Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment_2017.pdf, Disponible sur: https://cdn2.hubspot.net/hubfs/3013111/Content%20Offer/Frankreich/2017_06_wp, consulté le 10/06/2022.

qualité ne modifie en principe pas la moyenne mais diminue la dispersion, c'est-à-dire les écarts par rapport au prototype.²⁷

L'ISO (International Standard Organisation) regroupe les organismes de normalisation de 115 pays. Son rôle principal est d'élaborer des normes de produits destinées à faciliter les échanges mondiaux. Depuis 1987, l'ISO édite de plus des normes traitant de la gestion et du management de la qualité des entreprises.

2.2.3 Principes fondamentaux du SMQ:

ISO 9000:2015 décrit les concepts fondamentaux, principes et vocabulaire du management de la qualité, et sert de base aux autres normes relatives aux systèmes de management de la qualité.

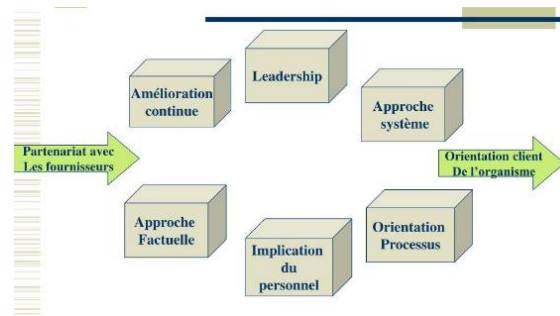


Figure 6: les huit principes de Management qualité.

2.2.3.1 L'orientation client :

Selon la norme ISO 9000 « Les organismes dépendent de leurs clients » [ISO, 2005]. Le but du principe de l'orientation client, est d'identifier et de comprendre les attentes et les besoins du client et de les communiquer en interne. C'est pour cela qu'un système de management de la qualité doit intégrer la notion d'orientation client.

L'identification, la compréhension et la communication en interne des attentes et des exigences des clients vont permettre de mettre en place et / ou d'adapter les processus de l'entreprise afin d'être en corrélation directe et de donner une réponse adéquate à ces attentes.

²⁷ Articles 224, 225 du JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N°46, 16 Dhou El Kaada 1439, 29 juillet 2018.

La seconde phase de l'orientation client, est la mesure de la satisfaction / insatisfaction du client, qui va permettre d'identifier les erreurs, les manquements figurant dans les processus, les méthodes... et l'amélioration à leur donner. Le but final est d'avoir une amplitude d'insatisfaction la plus faible, comme décrit dans le schéma ci-dessous.²⁸

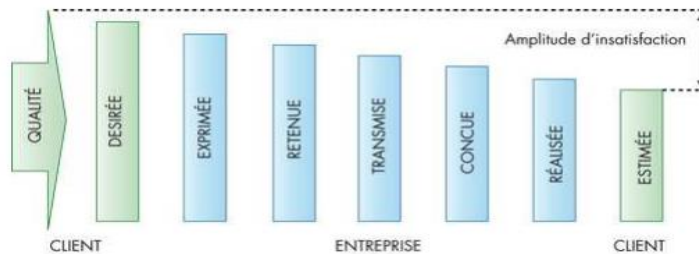


Figure 7: phase de l'orientation client.

2.2.3.2 Le leadership :

Ce principe s'adresse à la direction. C'est avec ce principe que sont dessinés les contours du SMQ. La direction va montrer son implication et son engagement, en instaurant une politique qualité, dans laquelle des objectifs réalisables et motivants seront fixés.

La direction, peut par la mise en place :

- d'une politique qualité montrer son implication dans ce système et s'assurer que toutes les parties de l'entreprise comprennent la démarche et les finalités et y adhèrent.
- d'objectifs qualité: intégrer et responsabiliser toutes les parties de l'entreprise.

Afin que tout le monde adhère et participe activement au SMQ, il convient que la direction mette à disposition les infrastructures, les outils et les formations nécessaires au personnel pour qu'il puisse réaliser les objectifs fixés. Le leadership comporte également un rôle relationnel, qui se traduit par l'encouragement, la reconnaissance de l'implication et de la contribution du personnel pouvant aller jusqu'à la récompense. Le leadership consiste donc à établir la finalité et les orientations de l'entreprise. Il doit créer et maintenir un environnement interne dans lequel les personnes peuvent pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs.

²⁸ PERIGNON SCHMITT SANDRINE. « Cours management de la qualité 5ème année », Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Nancy, Septembre 2005, p8-14.

2.2.3.3 Implication du personnel :

Le personnel étant le moteur de l'entreprise, il faut que son implication soit totale. Le personnel doit être motivé, engagé et fier de son travail et de son appartenance à l'entreprise. L'importance de son rôle et de sa contribution à atteindre les objectifs et à contribuer à l'amélioration continue doit être mise en avant. Le fait de devoir atteindre des objectifs, demande au personnel de rendre des comptes, il faut donc le responsabiliser et pouvoir répondre plus vite et mieux aux problèmes éventuellement rencontrés ce qui engendre la satisfaction de ses souhaits et d'améliorer continuellement ses compétences.

Le principe de l'implication du personnel est directement lié au précédent. Le leadership détermine l'implication via les outils, les matériels, l'environnement, la reconnaissance, la formation et le développement... qu'il apporte au personnel.

2.2.3.4 L'Approche processus :

Un processus est « un ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie »²⁹. Toutes les entreprises possèdent un ensemble de processus (figure 8), mais ils sont plus ou moins bien identifiés et utilisés d'une entreprise à l'autre.

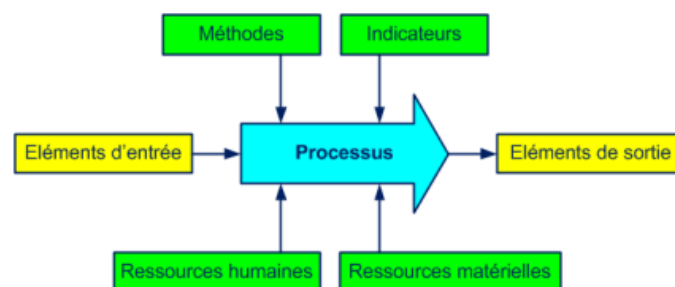


Figure 8: vue d'une approche processus.

C'est pourquoi il est important d'utiliser une approche par les processus, pour permettre de déterminer les responsabilités, et les compétences nécessaires à l'atteinte des objectifs en déterminant les éléments qui doivent entrer et sortir du processus. Points importants car ils permettent de définir le niveau de ressources nécessaires tant du point de vue du personnel, des

²⁹ ISO 9000 2000, approche processus. Disponible sur <https://www.certification-gse.com/definition-processus-qualite9001/Le%20processus%20est%20un%20ensemble,entr%C3%A9e%20en%20C3%A9l%C3%A9ments%20de%20sortie>, consulté le 18/05/2022.

finances, des installations, des équipements, des techniques, des méthodes et des contrôles à leur allouer.

- **Main d'œuvre** : compétence et savoir-faire nécessaires au fonctionnement
- **Méthodes** : méthodes utilisées (réunions, procédures, instructions...),
- **Moyens** : infrastructures, matériels, machines...
- **Milieu** : environnement nécessaire ; température, pressions...
- **Mesures** : mesure de la performance à atteindre les objectifs via des indicateurs qualité.³⁰

C'est dans la « famille » des normes ISO 9000 qu'il faut chercher pour la plupart des applications en Assurance Qualité des médicaments.

Il est possible de distinguer plusieurs types de processus: les processus opérationnels qui permettent la réalisation du produit, les processus de support qui apportent les ressources et les soutiens aux processus opérationnels, les processus de pilotage via lesquels sont émis les décisions (de management ou processus décisionnels) et les processus de mesure qui permettent l'évaluation des résultats.

Cette approche processus, permet donc d'avoir une vue claire de toutes les entités participant au SMQ. Cette approche par les processus est un point de départ du management par l'approche système.³¹

2.2.3.5 Management par approche système :

Ici, il s'agit de faire fonctionner les processus comme un ensemble. C'est-à-dire qu'il faille faire fonctionner tous les processus les uns avec les autres, le but est donc d'identifier et de comprendre les différentes interactions qu'il y a entre eux. La finalité étant toujours d'atteindre les objectifs fixés par la direction. C'est une approche transversale globale depuis les besoins et les attentes.

³⁰La méthode des 5 M, pour une gestion de projet sans problème, disponible sur:<https://www.appvizer.fr/magazine/operations/gestion-de-projet/5-m-une-gestion-de-projet-sans-problemes> , consulté le 04/11/2021.

³¹ ISO 9001 .Disponible sur <https://www.certification-qse.com/definition-processus-qualite9001/Le%20processus%20est%20un%20ensemble,entr%C3%A9e%20en%20C3%A9%20C3%A9%20C3%A9%20C3%A9> , consulté le 18/05/2022.

Cette approche système permet, à l'ensemble des processus d'être formalisé et structuré, d'en identifier et d'en comprendre leurs interactions, leur importance et leurs risques, et d'en assurer une organisation cohérente et maîtrisée en identifiant les rôles et les responsabilités.³²

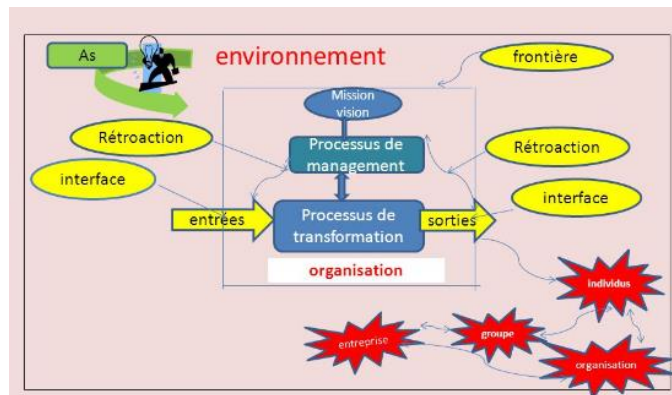


Figure 9: vue d'une approche système.

2.2.3.6 Amélioration continue :

Armand V. FEIGENBAUM dit « La qualité, ce n'est pas une réparation rapide ou temporaire, c'est un processus d'amélioration continue ».³³Le principe d'amélioration continue est le principal objectif de l'entreprise, car le but est de toujours faire mieux.

L'entreprise, doit avoir une amélioration continue globale, c'est pour cela que chaque processus doit y travailler.

Une manière efficace de fonctionner pour la mise en place d'une amélioration est de suivre le mode de fonctionnement du cycle PDCA (ou roue de Deming).

2.2.3.7 Approche factuelle pour la prise de décision :

Toute prise de décision est fondée sur une information juste et objective. C'est pour cela que l'information transmise doit être factuelle, une prise de décision efficace ne peut pas reposer sur des suppositions, des interprétations. Il faut également que cette information soit disponible pour toute personne en ayant besoin, il faut donc qu'elle soit enregistrée sur des supports adéquats. On peut résumer en disant qu'une décision se prend grâce à des informations disponibles, vérifiées, fiables et précises.

³² **Approche processus et Management par approche Système**, disponible sur <https://www.certification-gse.com/approche-processus/>, consulté le 10/05/2020.

³³ **Feigenbaum, A.V.** (1991) *Quality Control*. 3rd Edition, McGraw-Hill, New York.

2.2.3.8 Relations mutuellement bénéfiques :

Toute entreprise est dépendante de ses fournisseurs, c'est pourquoi l'interaction entre les deux parties doit être maximum et bénéfique à tous. Il faut que la relation client fournisseur soit gagnant / gagnant.

Il est nécessaire de comprendre les intérêts des partenaires, de définir clairement leurs obligations et d'évaluer régulièrement leurs performances. De plus, une vue à long terme (partage des informations et plans futurs), pourront avoir un effet bénéfique sur les deux parties, au niveau de la communication, des coûts, des améliorations possibles...

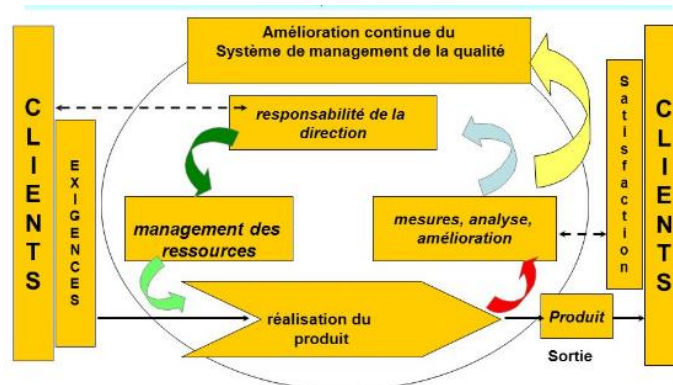


Figure 10: schéma résumant un système de management de la qualité.

2.3 Assurance Qualité (AQ) :

L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus.³⁴

D'après la norme ISO 8402-94, l'Assurance Qualité est : « Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. »³⁵

L'assurance qualité est obtenue en appliquant 3 règles, à savoir (fig. 6)³⁶ :

Ecrire ce que l'on fait : Décrire les pratiques de l'entreprise,

Faire ce que l'on écrit : Mettre en œuvre ces pratiques,

³⁴ LE HIR(Alan), CHAUMEIL (Jean Claude), BROSSARD(Denis), Abrégés pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, p 10, ELSEVIER-MAISON ,9eme édition, France ,2009.

³⁵Jean Margerand, Florence Gillet-Goïnard. Manager la qualité pour la première fois.

³⁶ BOUSSAC R. L'assurance de la qualité - cours formation du personnel : Conseil qualité formation diagnostic.

Ecrire ce que l'on a fait : Prouver cette mise en œuvre par des enregistrements.

Cette démarche englobe :

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

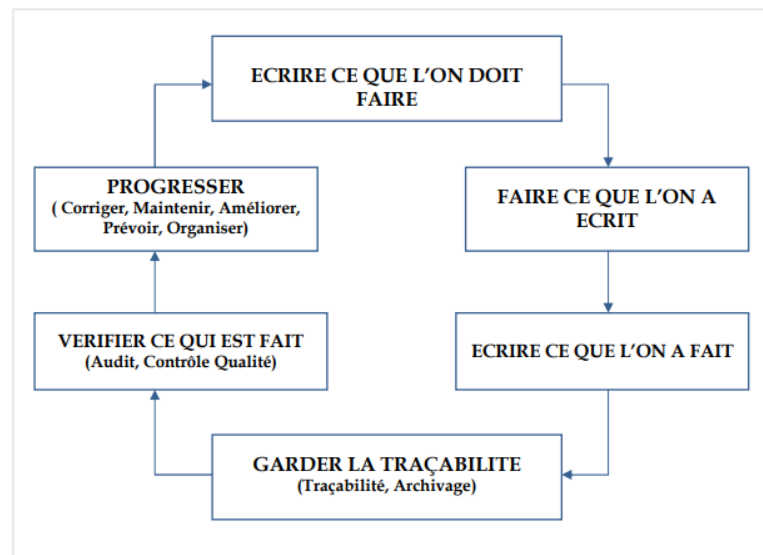


Figure 11: Les règles de l'assurance qualité.

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"(8)³⁷ [ISO, 2015]. B

Selon la FDA : l'assurance de la qualité du produit repose sur une attention particulière et systémique à un certain nombre de facteurs importants, notamment la sélection de composants et de matériaux de qualité, la conception adéquate du produit et du processus, et le contrôle (statistique) du processus par les essais des procédés et des produits finaux. Ainsi, c'est grâce à une conception minutieuse et à la validation du processus et de ses systèmes de contrôle

³⁷ ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire », Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481 , Consulté le: 27/08/2016.

qu'un haut degré de confiance peut être établi. La Commission considère que toutes les unités fabriquées d'un lot donné ou d'une série de lots qui répondent aux spécifications seront acceptées.³⁸

Il existe des organismes de certification qui délivrent des attestations de conformité à ces normes. En France, c'est l'**AFAQ** (Association française pour l'assurance de la qualité) qui s'en charge. Cet organisme dispose, dans chaque branche industrielle, d'auditeurs suffisamment compétents pour apprécier la conformité aux normes ISO du système d'Assurance Qualité des entreprises qui en font la demande. C'est la certification ISO 9002 qui est la plus demandée.

Tout simplement, l'assurance qualité : La notion de qualité par prévention.

SITUATION DES PAYS EN DEVELOPPEMENT (P.E.D.) :

ETAT DE MISE EN ŒUVRE DE L'ASSURANCE QUALITE PHARMACEUTIQUE :

La plupart des pays à faible revenu ne sont pas en mesure de garantir l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments présents sur leur marché.

Une enquête récente portant sur vingt-six états d'Afrique sub-saharienne, a en effet montré que neuf états exercent un contrôle de qualité (inspection pharmaceutique), cinq possèdent un équipement pour les techniques d'analyse de base (analyses physico-chimiques et bactériologiques) et dix ne possèdent aucun système d'assurance de qualité.³⁹

³⁸ **Robert A.Nash, Alfred H.Wachter**, Pharmaceutical Process Validation, FDA guidelines, An international Third edition, Revised and expanded, New York.

³⁹**DETERMINE THE ROOT CAUSE: 5 WHYS** [site web], <https://www.isixsigma.com/tools-templates/cause-effect/determine-root-cause-5-whys/> , consulté le 10/06/2022.

Dans le cadre du programme d'action pour les médicaments essentiels, le recours aux médicaments génériques est une des clés de toute amélioration de la couverture des besoins des populations en médicaments. Cependant, en l'absence d'un système réglementaire d'assurance qualité, la santé risque de rester longtemps un luxe pour une grande partie de la population mondiale, en particulier celle des P.E.D.

2.3.1 Pratiques de l'assurance qualité:

La pratique quotidienne de l'assurance qualité repose principalement sur la démarche appelée (**roue de Deming**) centrée sur un système **PDCA**.

Le cycle PDCA a été élaboré dans les années 1920 par Walter Swart puis popularisé dans les années cinquante par le professeur Deming, ceci pour illustrer le principe de l'amélioration continue, qui consiste à définir le plan d'un projet, le mettre en place, surveiller et mesurer que le projet se déroule comme prévu puis s'il y a des écarts les corriger et anticiper les récurrences. Cette méthode doit permettre de concevoir et d'améliorer les processus avec comme objectif le progrès en matière de qualité et de satisfaction client et comme moyen l'implication du personnel pour un alignement sur des pratiques et des principes communs.⁴⁰



Figure 12 : La roue de Deming.

- **Plan** = planifier : c'est prévoir avant de faire, c'est définir ce que l'on veut obtenir et comment l'obtenir.

⁴⁰ P. Wehrlé. Pharmacie galénique : Formulation technologie pharmaceutique. Maloine (Paris 2012), P14.

- **Do** = réaliser : c'est faire ce que l'on a prévu, et pour cela mettre en place les moyens (matériels et humains) nécessaires, mettre en œuvre les actions pour atteindre les objectifs et maîtriser les processus dans les conditions souhaitées.

- **Check** = mesurer, vérifier, contrôler : c'est vérifier que ce qui a été fait est conforme à ce qui a été planifié. Ce sont les contrôles, les mesures et la traçabilité des actions.

- **Act** = réagir et améliorer : c'est corriger les écarts, traiter les non-conformités et ainsi améliorer. Quand on répète ce cycle on aboutit à l'amélioration continue.

Le cycle **PDCA** est la base de l'amélioration continue ; il s'appuie sur les hommes, les processus et le management et entraîne une gestion dynamique du système qualité.⁴¹

2.3.1.1 Outils qualité :

2.3.1.1.1 Le Brainstorming :

2.3.1.1.1.1 Définition :

Egalement appelé remue-méninge, le brainstorming (de l'anglais "Brain" (Cerveau) et "Storm" (tempête)) est une réunion de travail avec une dizaine de personnes. Cette méthode élaborée dans les années 30 par A.F. Osborne, se focalise sur la dynamique de groupe et la créativité, en laissant chacun s'exprimer librement.⁴²

2.3.1.1.1.2 Objectifs :

L'objectif du brainstorming est, lors de cette réunion de travail, de proposer un maximum d'idées, et ceci dans un minimum de temps, dans le cadre de la résolution d'un problème (Identification du problème, recherche des causes, propositions de solutions), d'amélioration de processus. Mais cet outil reste toutefois dépendant des données.

2.3.1.1.1.3 Description - Réalisation - Organisation :

Le brainstorming s'organise autour d'un organisateur, qui réunit, en général un groupe d'une dizaine de personnes.

Le but est de noter sur un support (tableau) toutes les propositions d'idées à la question posée par l'animateur. Les propositions d'idées peuvent se faire sous un mode structuré ou non (choix fait par l'organisateur):

⁴¹ **WHAT IS THE PLAN-DO-CHECK-ACT (PDCA) CYCLE?** , Disponible sur : <https://asq.org/quality-resources/pdca-cycle> , consulté le 12/02/2022.

⁴² **P. Wehrlé.** Pharmacie galénique : Formulation technologie pharmaceutique. Maloigne (Paris 2012) 2 e édition.

- Mode structuré: chacun donne une proposition tour à tour et/ou peut passer son tour s'il manque d'idée.

- Mode non structuré: chaque personne exprime les idées qui lui viennent.

Dans un premier temps on ne fait qu'exprimer les idées et les reporter sur le support en les numérotant, il ne faut pas débattre sur la pertinence ou non de l'idée (toutes les idées sont acceptables). Une fois la phase de récolte d'idée effectuée, classer les idées (par même nature...), les reformuler si elles ne sont pas claires, et rejeter les idées qui ne répondent pas au sujet.

2.3.1.1.2 Les feuilles de relevé de données:⁴³

2.3.1.1.2.1 Définition :

La feuille de relevé de données, qui doit être spécifique à un recueil de données, est un document qui permet de rassembler des informations de manière méthodique afin de les rendre facilement utilisables et/ ou vérifiables.

2.3.1.1.2.2 Objectifs :

L'objectif de la feuille de relevé, est de concentrer des informations dans un document afin de mesurer un phénomène, d'analyser le problème rencontré, de déterminer une périodicité à un phénomène, d'effectuer une vérification des actions mises en place.

2.3.1.1.2.3 Réalisation - Exemple:

Pour mettre en place une feuille de relevé de données, il faut d'abord commencer par définir tous les critères nécessaires à l'élaboration de la feuille:

- Données à relever: par exemple la pression d'une salle.
- La périodicité du relevé (heure, jour, roulement d'équipe).
- Les personnes en charges du relevé.

Lorsque ces critères sont définis, il faut construire la grille en utilisant des mots clés, compréhensibles de tous pour synthétiser les informations.

⁴³Laurent BUISINE, LA QUALITE ET SON MANAGEMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : S'IMPOSER UN CADRE RESTRICTIF OU PLUTÔT S'OUVRIRE A DE NOUVEAUX HORIZONS ?, thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.

	Pression local A (Pa)									
	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	16h	17h	18h
LUNDI										
MARDI										
MERCREDI										
JEUDI										
VENREDI										
SAMEDI										
DIMANCHE										

Figure 13: Exemple de feuille de relevé de données.

Cet exemple peut permettre de vérifier si la pression dans la salle est bonne, s'il y a un dysfonctionnement qui pourrait avoir un effet sur les activités faites dans la salle suite à l'identification d'un problème, de voir si les actions mises en place sont efficaces suite à la correction d'un problème au niveau des flux de pression. Il est possible, par la suite, de traiter les données sous forme de graphique.

2.3.1.1.3 La méthode QQQQCCP : ⁴⁴

Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi, est un outil adaptable à diverses problématiques permettant la récolte d'informations précises et exhaustives d'une situation et d'en mesurer le niveau de connaissance que l'on possède.

2.3.1.1.3.1 Définition:

Le QQQQCCP est un système de questionnement empirique, qui permet de structurer les informations sur un sujet.

2.3.1.1.3.2 Objectifs:

Le QQQQCCP, permet d'effectuer une investigation sur un problème, une amélioration ou d'établir une procédure par l'intermédiaire de six questions.

L'analyse de ces questions permet de mieux comprendre le problème et d'en définir les causes, ou l'amélioration et les actions à apporter. Donc réaliser une analyse qualitative complète.

⁴⁴ S.BENTALAB, La méthode QQQQCCP, un outil d'analyse simple et performant. Qualiblog, Le blog du manager QSE [Internet]. Disponible sur : <https://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/methode-gqqqccp-outil-analyse-simple-etperformant>, consulté le 18/09/2018.

2.3.1.1.3.3 Réalisation - Exemple :

Pour mettre en œuvre le QOOQCP, il faut que l'objectif principal soit bien déterminé. La personne réalisant cette technique, doit avoir toutes les informations à sa disposition pour lui permettre de répondre aux six questions. Prenons pour exemple le cas où le magasin reçoit un produit avec une référence fournisseur inhabituelle.

Qui? : Le magasinier.

Quoi? : La référence fournisseur du produit n'est pas la même sur le packaging et les documents fournisseurs que sur nos documents internes où sont fixées les références.

Où? : Au magasin.

Quand? : Lors de la réception du produit.

Comment? : En faisant le contrôle à la réception.

Pourquoi? : Afin d'être en adéquation avec la procédure de réception et s'assurer que le produit est le bon.

La réponse à ces questions va permettre d'élaborer un plan d'action pour s'assurer qu'elle est la matière présente au magasin, si l'erreur dans le renseignement de la référence est d'origine interne ou fournisseur, si la matière peut être réceptionnée ou s'il faut un retour...

Le QOOQCP pourra aussi être utilisé pour décrire l'action qui a été prise:

Qui: L'assurance qualité.

Quoi: Demande au fournisseur, de confirmer que la référence reçue correspond au produit commandé. Si elle a changé, et s'il nous l'a notifié.

Où: au bâtiment assurance qualité.

Quand: Le ZZ/YY/XXXX.

Comment: Par email au fournisseur X.

Pourquoi: Afin de s'assurer que la référence reçue est bien la bonne. Et mettre les documents à jour.

2.3.1.1.4 Les cartes de contrôle : ⁴⁵

2.3.1.1.4.1 Définition :

La carte de contrôle est un support sur lequel on reporte des données statistiques de fabrication ou d'un processus afin d'en voir les variations. Outils créés par Shewart .C'est un des outils relatifs à la maitrise statistiques des processus.

2.3.1.1.4.2 Objectifs :

La carte de contrôle a pour but d'avoir une vue sur le processus de fabrication, d'en voir les fluctuations, et de ce fait d'intervenir rapidement sur la défaillance.

2.3.1.1.4.3 Description - Réalisation :

Pour construire une carte de contrôle, il faut se baser sur des données concrètes, c'est pour cela qu'il est utile de s'aider par exemple de feuilles de relevé de données.

Les cartes de contrôle, sont généralement élaborées à l'aide de données apportées par des échantillons représentatifs de la production. Pour commencer, il faut choisir une caractéristique représentative du processus, ensuite, il faut déterminer une périodicité et pour terminer, il faut faire les calculs statistiques (à partir des bases de données de la caractéristique choisie) afin de déterminer la moyenne, et les différentes limites (hautes et basses) desquelles ne doivent pas sortir les valeurs. Tout cela est ensuite reporté sur un graphique.

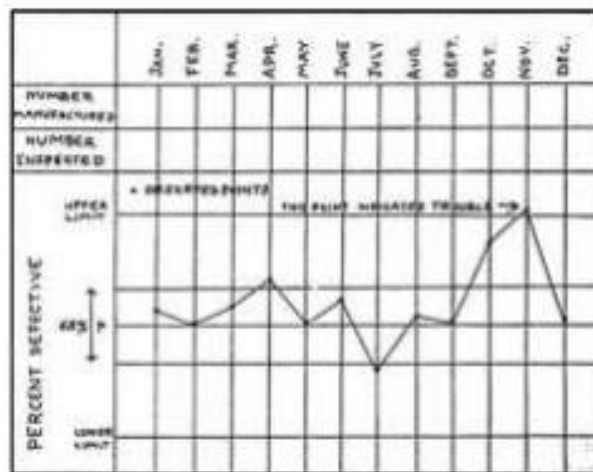


Figure 14: première forme de carte de contrôle.

⁴⁵ Laurent BUISINE, LA QUALITE ET SON MANAGEMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : S'IMPOSER UN CADRE RESTRICTIF OU PLUTÔT S'OUVRIR A DE NOUVEAUX HORIZONS ?, thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.

Pour finir, il faut analyser le comportement, l'évolution des valeurs (s'il y en a hors tolérance ou non), ce qui permettra de tirer des conclusions sur l'efficacité du processus de la production.

2.3.1.1.5 Les cinq pourquoi :

2.3.1.1.5.1 Définition :

Les cinq pourquoi ou 5 Why's ou 5 W, est une méthodologie qui consiste à répondre plusieurs fois de suite, en l'occurrence cinq fois, à la question pourquoi⁴⁶.

2.3.1.1.5.2 Objectifs :

L'objectif est de remonter à la cause racine possible d'un problème, d'un dysfonctionnement ou d'un phénomène en répondant systématiquement à la question précédente par pourquoi.

Le but est d'atteindre la cause racine en cinq questions.

C'est en quelques sortes une version simplifiée du diagramme d'Ishikawa.

2.3.1.1.5.3 Description - Réalisation :

Pour commencer, il faut énoncer clairement le problème. Répondre avec la question pourquoi au problème posé, avec des données observées. Cette réponse devient un nouveau problème auquel il faut trouver une solution. Répéter cette opération en apportant à chaque fois une solution à la réponse donnée. Il est possible de ne plus pouvoir répondre à la question pourquoi pour une solution avant le 5ème niveau. En générale, la cause racine apparait au 5ème niveau de réponse, comme le dit Masaaki IMAI, dans son ouvrage Gemba Kaizen. ⁴⁷

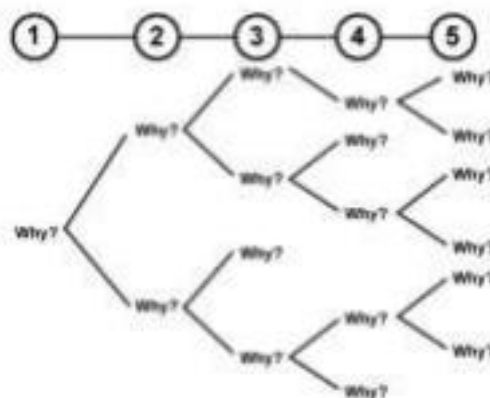


Figure 15: Exemples de progression avec la méthode des cinq pourquoi.

⁴⁶ Les « cinq pourquoi », Disponible sur : <http://idelog.fr/definition/lescinq-pourquoi/> , Consulté le: 27/08/2019.

⁴⁷ GIBSON PR., HOANG K., & TEOH SK. An investigation into quality costs. Quality Forum 1991; 17: 29-39.

2.3.1.1.6 Le diagramme cause - effet : ⁴⁸

2.3.1.1.6.1 Définition :

Le diagramme causes - effets est plus connu sous le nom de diagramme d'Ishikawa ou de diagramme en arrêtes de poissons ou les 5M (figure 2). Cette technique inventée par Kaoru Ishikawa (qui est à l'origine des cercles de qualité au Japon) en 1962, a pour but de regrouper les causes potentielles à un problème de manière structurée sous cinq grandes familles: Main-d'œuvre, Machine, Matières, Méthodes et Milieu.

2.3.1.1.6.2 Objectifs :

L'objectif du diagramme causes - effets est de répertorier pour chacune des cinq familles, les causes potentiels du problème ou dysfonctionnement et également de les représenter de façon claire et structurée.

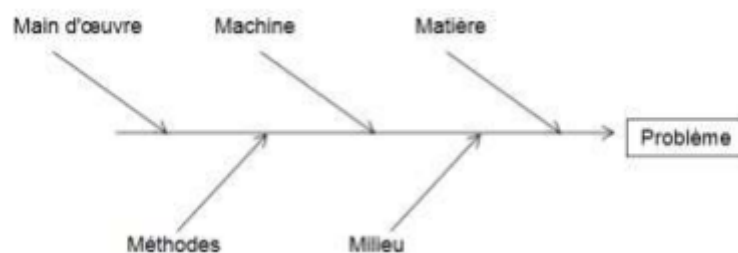
2.3.1.1.6.3 Description - Réalisation :

Commencer par exposer le problème rencontré à tous les participants. L'utilisation du brainstorming, permet d'identifier les différentes idées pour résoudre ce problème.



Une fois les idées réunies, il faut construire le diagramme.

Mettre dans un cadre à droite, le problème rencontré = tête du poisson. Tracer une flèche horizontale (arrête centrale) allant jusqu'à l'encadré où se trouve le problème.



De cette arrête centrale, faire partir les cinq grandes familles (arrêtes du poisson) que sont la main d'œuvre, les machines, les matières, les méthodes et le milieu.

⁴⁸ Le diagramme d'Ishikawa, disponible sur <https://www.leblogdudirigeant.com/diagramme-ishikawa/>, consulté le 18/06/2021.

Une fois ce diagramme construit, rassemblé par familles, les causes potentielles émises lors du brainstorming, et les reporter sur le diagramme.

Si dans une même famille, trop de causes ont été identifiées, faire des sous familles.

Une fois le diagramme réalisé, avec toutes les causes imaginées, il faut tirer les causes qui paraissent être les plus pertinentes, les plus influentes, et aller vérifier sur le terrain si celles-ci sont acceptables et pertinentes.

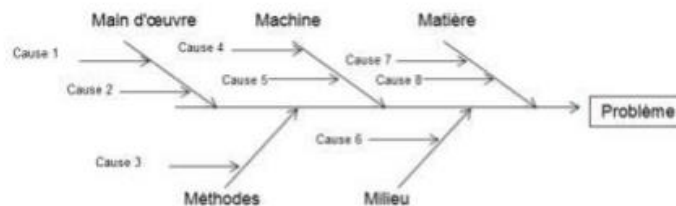


Figure 16: Représentation du diagramme d'Ishikawa.

2.3.1.1.7 Le diagramme de Pareto: ⁴⁹

2.3.1.1.7.1 Définition :

Conçue par l'économiste Vilfredo Pareto, et popularisé dans le domaine de la qualité par Juran. Le diagramme de Pareto, est un graphique qui repose sur la loi empirique du 80/20, c'est-à-dire que 20% des causes permettent d'expliquer 80% du problème.

2.3.1.1.7.2 Objectifs :

Ici l'objectif est de mettre en évidence les principales causes ayant un effet sur le problème et donc d'agir de façon sélective sur ces causes.

2.3.1.1.7.3 Description - Réalisation :

La première étape est de faire un recueil de données sur les différentes causes ciblées pour construire le graphique par la suite. Pour chaque cause, identifier le nombre de fois où la cause a eu une influence sur le problème, faire le total et le mettre sous forme de pourcentage (voir tableau ci-dessous).

Tableau 1: exemple d'un tableau de causes et leurs pourcentages.

⁴⁹ Six sigma-outils de la qualité- diagramme de Pareto, <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/six-sigma/les-outils-de-la-qualite/180-diagramme-de-pareto>, consulté le 03/08/2020.

Cause	Nombre de fois	Pourcentages (%)
Cause A	15	24
Cause B	9	14
Cause C	6	9
Cause D	13	20
Cause E	2	3
Cause F	19	30
TOTAL	64	100%

Par la suite classer les causes par ordre décroissant de la mesure de comparaison, et faire une troisième colonne avec le pourcentage cumulé.

Cause	Nombre de fois	Pourcentages (%)	Pourcentage cumulés (%)
Cause F	21	33	33
Cause A	17	27	60
Cause D	13	20	80
Cause B	7	11	91
Cause C	4	6	97
Cause E	2	3	100
TOTAL	64	100%	100

Tableau 2: exemple d'un tableau représentant les causes et leurs pourcentages.

Construire le graphique:

Axe des abscisses: représente les causes

Axe des ordonnées:

A gauche: Fréquence à laquelle est survenue la cause.

A droite: Fréquence cumulée des données (0 - 100%).

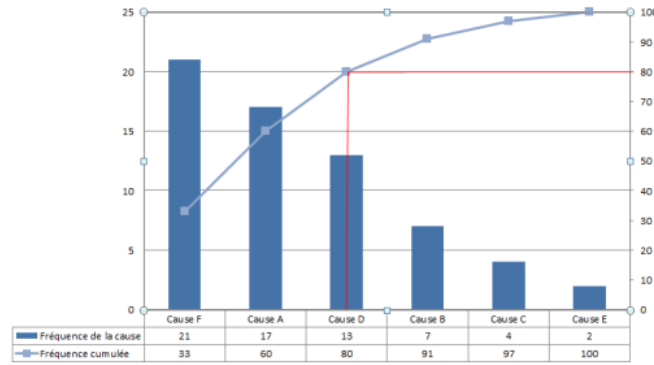


Figure 17 : Représentation du diagramme de Pareto.

Pour interpréter les résultats de ce graphique, il faut regarder la courbe des fréquences cumulées. Lorsque la valeur de 80% est atteinte, les principales causes du problème sont identifiées. Ici sur le graphique, les causes F, A et D sont les principales.

Outils	Définir	Identifier	Mesurer	Choisir	collecter	Analyser	Visualiser
Brainstorming		X		X		X	
feuilles de relevé de données			X		X		
QQOQCP	X					X	
cartes de contrôle			X			X	X
5 pourquoi				X		X	
diagramme causes - effets						X	X
diagramme de Pareto			X	X		X	X

Tableau 3: Résumé de l'application des outils de base de la qualité.

2.3.1.2 Qualification-Validation-Maitrise du changement :

2.3.1.2.1 Validation :

La validation est une méthode d'assurance qualité et une composante importante des BPF. Au niveau européen, elle est définie dans les guides des BPF de l'UE : « Établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de

conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (voir aussi « qualification ») » Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.^{50 51}

La FDA (Food and Drug Administration) avait précédemment défini la validation comme suit : «La validation établit la preuve documentée avec un haut degré d'assurance qu'un procédé scientifique produira régulièrement les résultats escomptés en terme de qualité et de spécifications.»⁵²

Le point de vue actuel de la FDA exige du fabricant une compréhension approfondie des procédés : « Process validation: The collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products. »(FDA Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux.)

Validation des procédés :

La validation du procédé de fabrication est décrite succinctement dans la partie I du guide GMP, chapitre 5 (Production). Elle indique que « Lorsqu'une nouvelle formule ou procédé de fabrication est mis en place, il doit être démontré sa pertinence pour l'utilisation en routine. Le procédé défini, [...] doit avoir démontré l'atteinte constante d'un produit de qualité requise. » De plus, tout changement significatif qui peut avoir un impact sur la qualité du produit doit être validé. Enfin, il est conseillé de revalider périodiquement les procédés ou procédures pour démontrer l'absence de changement de la qualité du produit fini.

Comme pour le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, l'annexe 15 du guide GMP du PIC/S est dédiée à la Qualification et la Validation. Les deux annexes contiennent les mêmes éléments, avec la planification de la validation, la documentation à élaborer, les types de qualification et de validation existants, la maîtrise des changements et la revalidation.

⁵⁰ ANSM, Guide des bonnes pratiques de fabrication, Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf> , consulté le 10/06/2019.

⁵¹ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009

⁵² FDA, disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drugsfda-glossary-terms> , 2017, consulté le 17/01/2020.

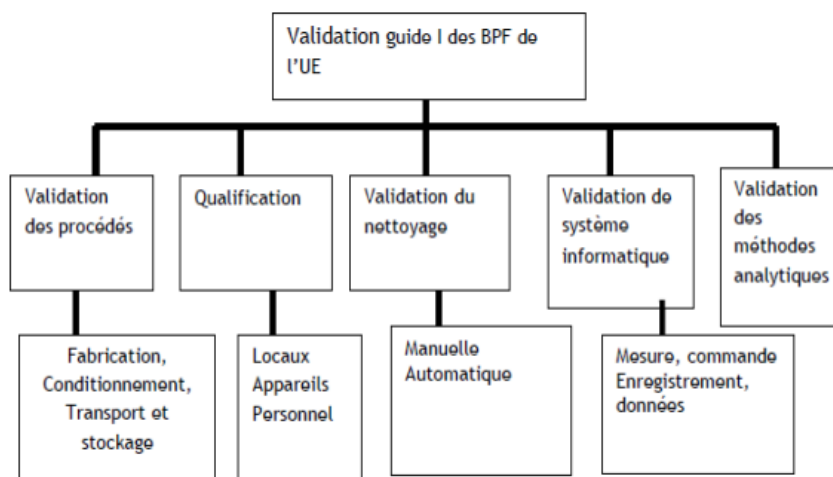


Figure 18: l'ensemble des activités de validation.

2.3.1.2.1.1 Validation prospective :

C'est une validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié, comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit.⁵³ C'est une approche scientifique, planifiée à l'avance, qui englobe :

- les étapes initiales d'élaboration de la formulation, du procédé et des spécifications du procédé ;
- l'élaboration des méthodes d'analyse en cours de fabrication et des plans d'échantillonnage ;
- la constitution des dossiers de lot de fabrication ;
- la définition des spécifications des matières premières ;
- le transfert de la technologie des lots de mise à l'échelle à des lots à l'échelle commerciale ;
- et l'énumération des contrôles applicables aux principaux équipements et à l'environnement.⁵⁴

2.3.1.2.1.2 Validation rétrospective :

Validation réalisée pour un produit déjà sur le marché et fondée sur une multitude de données recueillies sur plusieurs lots en fonction du temps. La validation rétrospective peut être

⁵³ Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, Annexe 15 : Qualification et validation.

⁵⁴ Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029) [site web], disponible sur <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnespratiques-fabrication/validation/directives-validation-formes-posologiques-pharmaceutiques-0029.html#a420>, consulté le 07/02/2020.

utilisée pour d'anciens produits que le fabricant n'a pas validés lorsqu'ils ont été mis sur le marché, mais qui doivent maintenant être validés pour être conformes aux exigences.⁵⁵

La validation rétrospective consiste à effectuer des analyses sur les enregistrements de lots précédents pour une opération donnée. Un nombre suffisant de lots ou de séries de production doit être utilisé dans l'analyse afin de démontrer la reproductibilité et la conformité avec les réglementations des BPF dans leur ensemble.⁵⁶

2.3.1.2.1.3 Validation concomitante (ou simultanée) :

« 5.16. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un rapport bénéfice-risque élevé pour le patient, il peut être acceptable que la production de routine commence avant même que le programme de validation soit achevé ; une procédure de validation simultanée peut alors être utilisée.

Mais la décision d'effectuer une validation simultanée doit impérativement être justifiée, documentée dans le plan directeur de validation (PDV) pour être visible, et être approuvée par le personnel habilité.

5.17. Si une approche de validation simultanée est adoptée, les données doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que tout lot de produit donné est uniforme et répond aux critères d'acceptation définis. Les résultats et la conclusion doivent être formellement documentés et mis à disposition du pharmacien responsable avant certification du lot ».⁵⁷

La validation concomitante est le processus de validation par lequel l'équipement ou le processus est testé et qualifié pendant la production réelle ou l'utilisation régulière.⁵⁸

2.3.1.2.2 Qualification :

La définition de la qualification est similaire à celle de la validation : « Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification. »⁵⁹

⁵⁵ **Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques** (GUI-0029) [site web] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnespratiques-fabrication/validation/directives-validation-formes-posologiques-pharmaceutiques-0029.html#a420>, consulté le 07/02/2020.

⁵⁶ **STEVE A. OSTROVE**, How to Validate a Pharmaceutical Process, p 149.

⁵⁷ Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, Annexe 15 : Qualification et validation.

⁵⁸ **STEVE A. OSTROVE**, How to Validate a Pharmaceutical Process, p 142.

⁵⁹ **ANSM** Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, Annexe 15 : Qualification et validation.2019.

Ou encore : « Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé. » .

L'annexe 15 spécifie ce qui doit être qualifié et le lien entre qualification et validation.

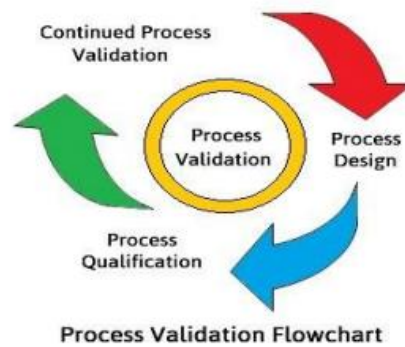


Figure 19: La relation entre la validation et la qualification.

« Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée. »⁶⁰

La qualification est un processus qui se déroule en quatre étapes :

2.3.1.2.2.1 •Qualification de la conception (en anglais Design Qualification, DQ) :

Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

L'ouvrage « Qualification & Validation dans l'industrie pharmaceutique » précise qu'en parallèle de la Qualification de la Conception du système, une analyse de criticité peut être menée pour les systèmes complexes. Cependant, cette qualification de conception et cette analyse de criticité doivent être clôturées avant le début des rédactions des protocoles de la qualification d'installation, la qualification d'équipements et la qualification de performance. L'analyse de criticité permet de déterminer les éléments critiques du système ou encore le

⁶⁰ **Validation et qualification dans un environnement régulé**, Patrick Katz disponible sur file:///C:/Users/HP/Zotero/storage/WADUQY6V/2017_06_wp_Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment_FR.pdf , consulté le 13/03/2019.

produit « worst case » à utiliser pour la qualification et la validation (Q/V). Elle peut être effectuée à l'aide de différents outils tel que l'Analyse des Modes de Défaillances de leurs effets et de leur Criticités (AMDEC), les 5M ou encore le diagramme d'Ishikawa.⁶¹

2.3.1.2.2.2 • Qualification de l'installation (Installation Qualification, IQ) :

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

2.3.1.2.2.3 • Qualification opérationnelle (Operational Qualification, OQ) :

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

2.3.1.2.2.4 • Qualification des performances (Performance Qualification, PQ) :

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.⁶²

2.3.1.2.3 Maitrise des changements :

Selon l'annexe 15 du guide communautaire des BPF et le guide des PBF, la maîtrise des changements est un outil système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure".⁶³

Les procédures établies pour la maîtrise des changements doivent décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification et doivent garantir la qualité du produit fini (par la production de données suffisantes) (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2019). Une analyse de risque peut être conduite pour l'évaluation de l'impact du

⁶¹Eric Levacher, Qualification & validation dans l'industrie pharmaceutique (2^e Éd.), 2017.

⁶²Bonnes pratiques de fabrication, Bulletin officiel No 2015/1 bis Fascicule spécial ; 2015, disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bpf_de_ansm.pdf, consulté le 12/03/2019.

⁶³ANSM Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, Annexe 15 : Qualification et validation.2019.

changement sur le procédé validé. Les changements peuvent être classés (par exemple, mineur ou majeur) selon leur nature et leur impact sur le procédé.⁶⁴

⁶⁴ **ANSM** Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire, Annexe 15 : Qualification et validation.2019.

CHAPITRE 3 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION.

Chapitre 3 : Bonnes pratiques de fabrication.

Les BPF couvrent tous les aspects du processus de fabrication et de contrôle : processus de fabrication déterminé ; étapes de fabrication clés validées ; locaux, stockage et transport adaptés; personnel de production et de contrôle qualité qualifié et formé ; installations de laboratoire adéquates ; instructions et procédures opératoires écrites approuvées ; documentation montrant toutes les étapes de la méthode appliquée ; traçabilité complète du produit grâce aux documents suivants traitement et distribution des lots ; système d'enregistrement des plaintes et enquêtes.

Lorsqu'elles sont requises par des textes réglementaires elles prennent un caractère juridiquement opposable lors des inspections des firmes pharmaceutiques par les autorités de tutelle. Celui-ci est destiné à servir de référence lors de l'évaluation des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments.

Les BPF Actuelles, sont organisés en 4 parties :

- Lignes directrices générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain.
- Lignes directrices générales liées à la fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.
- Documents relatifs aux BPF (ICH Q9, ICH Q10 et Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot) dont l'application reste facultative.
 - Intégrer la qualité dès la conception - **QbD** Quality by Design (ICHQ8),
 - Maîtriser les risques - **QRM** Quality Risk Management (ICHQ9),
 - Promouvoir un système d'amélioration continue dans la ligne d'ISO 9000 v2000 - **PQS** Pharmaceutical Quality System (ICH Q10).
- 19 lignes directrices particulières (pour les médicaments stériles, radiopharmaceutiques, des gaz médicaux...)

3 Contenu du guide BPF:

Le contenu de BPF peut être résumé dans la figure suivante :

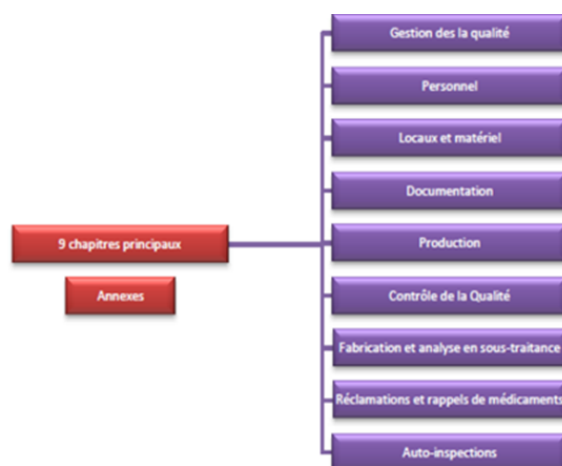


Figure 20: les neufs chapitres des BPF.

3.1 SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE:

3.1.1 Assurance qualité:

C'est un large concept qui couvre tout ce qui peut individuellement ou collectivement influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance qualité comprend donc les BPF. Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini. Par conséquent, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit répond aux spécifications définitives, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué. Il y a bien des façons de contrôler tout cela, tels le contrôle de la qualité des installations et de leurs systèmes, le contrôle de la qualité des produits de départ, le contrôle de la qualité de la production à toutes les étapes, le contrôle de la qualité des tests auxquels le produit est soumis, le contrôle de l'identité des produits au moyen d'un étiquetage et d'un isolement appropriés ou le contrôle de la qualité des substances utilisées et du produit obtenu par un stockage adapté. L'ensemble de ces contrôles doit suivre des procédures prescrites, officielles, approuvées, rédigées sous forme de protocoles, de MON ou de formules originales, indiquant l'ensemble des tâches effectuées lors d'un processus complet de fabrication et de contrôle.⁶⁵

Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice ICH Q10, qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication.

⁶⁵ ANSM, Guide des bonnes pratiques de fabrication. Disponible sur <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>, consulté le 12/05/2021.

3.1.2 Contrôle de la qualité:

Il fait partie des BPF et implique l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération pour s'assurer que les analyses nécessaires et appropriées ont effectivement été effectuées et que les MP, les articles de conditionnement et les PF ne sont pas considérés comme étant de qualité satisfaisante à moins qu'ils ne soient jugés de qualité satisfaisante pour acquiescer l'autorisation d'utilisation, de vente ou d'approvisionnement.

«Il ne doit jamais oublier que le monopole d'un pharmacien en fabrication ne peut se justifier que par une parfaite connaissance des « Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments » et par son aptitude à la maîtrise de la qualité dans l'entreprise».⁶⁶

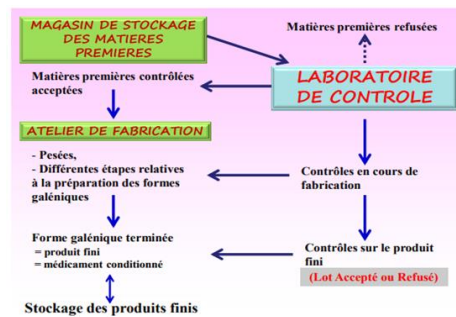


Figure 21: organisation du contrôle qualité dans une usine pharmaceutique.

3.1.2.1.1.1 Contrôles en cours de process (IPC) :

Réaliser des contrôles en cours de production permet de détecter des anomalies. Notamment en conditionnement, des contrôles fréquents (toutes les heures) permettent de déceler efficacement une contamination croisée.

Selon le chapitre 5.54 des BPF, « les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier : [...] la présence de tous les éléments de conditionnement, l'utilisation des produits et des AC corrects, l'exactitude des surimpressions [...] ».

La personne réalisant le contrôle se reporte à l'ordre de production listant l'ensemble des références des matières à conditionner. Si une notice utilisée en cours de conditionnement secondaire n'est pas celle qui correspond au produit en cours, alors la contamination croisée sera rapidement détectée par l'opérateur par la non-cohérence des codes articles.

⁶⁶ ISO 9000: 2015, disponible sur: <https://www.iso.org/standard/45481.html>, consulté le 13/05/2022.

Autre exemple en conditionnement primaire lors d'un contrôle de remplissage du pilulier en gélules. L'opérateur ouvre toutes les heures un pilulier sur la ligne pour en vérifier le contenu. Une contamination croisée de semi-fini (gélule) sera aisément détectée si l'opérateur observe la présence d'une gélule rouge alors que les gélules en cours de conditionnement sont blanches.⁶⁷

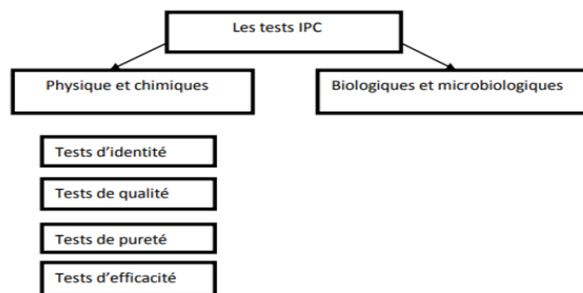


Figure 22: protocole standard et critères à vérifier.

3.1.2.1.1.2 Gestion d'une non-conformité :

La définition d'une non-conformité est donnée dans les BPF et plus spécifiquement dans le Chapitre 1 : Système Qualité Pharmaceutique, où l'est dit qu' : « Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que : [...]

(ix) Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur ; [...]

(xiv) Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes. [...] »⁶⁸

3.1.2.1.1.3 Définition d'une non-conformité:

Tout écart par rapport aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), aux procédures, aux modes opératoires, aux réglementations en vigueur, aux standards applicables ou aux normes applicables aux produits est considéré comme un évènement. Toute personne constatant une anomalie par rapport à une procédure ou un référentiel applicable sur le site, dans l'exercice de son travail doit appliquer cette procédure. De façon générale, à la détection d'une non-

⁶⁷ ANSM Guide des bonnes pratiques de fabrication. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf> , consulté le 12/05/2021.

⁶⁸ ANSM Guide des bonnes pratiques de fabrication. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf> , consulté le 12/05/2021.

conformité ou d'un évènement, les actions à effectuer et à documenter sont : ISOLER → ALERTER → CORRIGER.

(SOP : standard operating procédure) ou un écart par rapport à une norme établie.⁶⁹

Le service Qualité attribue à chaque anomalie un numéro chronologique à partir du fichier validé de « Gestion des anomalies ». Il complète le fichier afin de tracer les lots impactés par les anomalies et de suivre l'état d'avancement du traitement des anomalies, puis il effectue des bilans annuels de tendance.

Les non-conformités sont divisées en trois catégories définies et qualifiées dans le tableau ci-dessous.

	Incident/NoE (Notice of Event)	Déviaton	Déviaton significative
Impact qualité produit	Aucun	Potentiel	Avééré
Investigation nécessaire	Oui	Oui	Oui, pluridisciplinaire
Mise en place d'actions correctives	Non	Oui, recommandé	Oui, obligatoire

Tableau 4: Différentes catégories

d'anomalie.

La première partie (ou partie A) est la phase de Déclaration de l'anomalie, qui se divise en plusieurs étapes illustrées sur la Figure 24. Cette partie représente le ^Plan^ du PDCA (Plan, Do, Check, Act). La planification est la première étape, et sert à définir le sujet ou le problème.

DECLARATION DU PROBLEME	
EMETTEUR	Quoi ? (Ce qui dérange)
	Quand ? Date de détection
	Quand ? Date d'apparition
	Où ? (Atelier, salle, ligne, équipement)
	Qui ? (Personne(s) présentes)
	Comment ? (Moyen de détection)
	Combien ? (Combien de non conformes identifiés sont-ils concernés)

Figure 23: déclaration de l'anomalie.

⁶⁹ ANSM Guide des bonnes pratiques de fabrication. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf> , consulté le 12/05/2021.

L'Investigation par le service dit « responsable » consiste à investiguer sur la root-cause (ou cause racine), évaluer l'impact par rapport aux actions effectuées et déterminer si des actions sont à mettre en place.

- Mise en place d'un plan d'actions ou PA (Partie C) qui correspond au ^Do^ et au ^Check^ du PDCA : Les actions définies doivent permettre d'éradiquer la root-cause ou l'hypothèse la plus probable et de fiabiliser la détection.
- Evaluation d'impact (Partie D) : la qualité sur le(s) lot(s), le process et le système concerné par le constat d'anomalie doivent être évalués. Cette dernière partie correspond au ^Act^ du PDCA. Celle-ci permet de finaliser la démarche dans le but d'assurer la pérennité des résultats des actions mises en œuvre dans les parties précédentes.⁷⁰

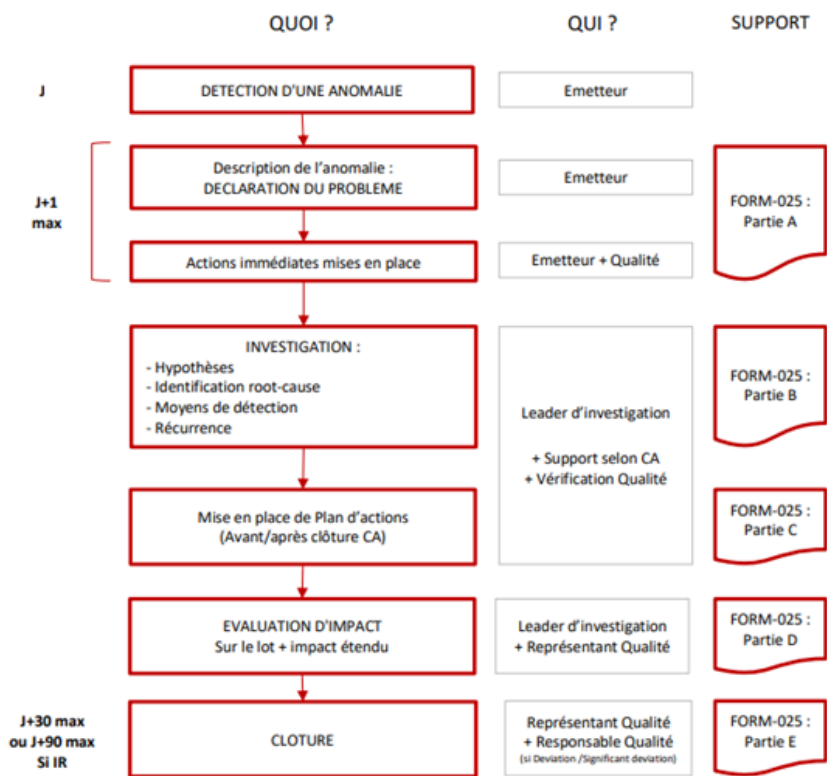


Figure 24: Logigramme du cycle de vie d'une anomalie.

⁷⁰ DETERMINE THE ROOT CAUSE: 5 WHYS, disponible sur <https://www.isixsigma.com/tools-templates/cause-effect/determine-root-cause-5-whys/>, consulté le 10/05/2010.

3.1.2.1.4 Gestion des Actions Correctives et Préventives (CAPA) :

La troisième partie du « Guide Des Bonnes Pratiques de Fabrication » comprend les Documents Relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication. L'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique » évoque le système d'actions correctives et préventives CAPA.⁷¹

« L'entreprise pharmaceutique doit bénéficier d'un système d'actions préventives et correctrices, issues des investigations sur les réclamations, les refus, les non-conformités, les rappels, les déviations, les écarts d'audit et d'inspection et les tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. Une approche structurée du processus d'investigation doit être adoptée et avoir pour objectif de déterminer l'origine des causes. Le niveau d'effort fourni et la documentation de l'investigation doivent être proportionnés au niveau du risque [...]. La méthodologie CAPA doit permettre l'amélioration du produit et du procédé et améliorer leur compréhension. »⁷²

Une action préventive est une action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable, tandis qu'une action corrective est une action visant à éliminer la cause d'une non-conformité avérée et à éviter qu'elle ne réapparaisse.

Autrement dit, l'action corrective est entreprise pour empêcher la réapparition (récurrence) alors que l'action préventive est entreprise pour empêcher l'apparition (occurrence).

3.1.3 GESTION DU RISQUE QUALITE :

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.

Le système de gestion du risque qualité doit garantir que:

- l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient ;
- le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré.⁷³

⁷¹ ANSM Guide des bonnes pratiques de fabrication. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf> , consulté le 12/05/2021.

⁷² Zoé Marhoffer, Amélioration du système de management de la qualité : implémentation de L'application "Événement et CAPA". Sciences pharmaceutiques. 2019. fhal-03297948.

⁷³ ANSM Guide des bonnes pratiques de fabrication. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf> , consulté le 12/05/2021.

3.2 PERSONNEL : ⁷⁴

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. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée.

3.2.1 Un organigramme:

Répertorie les tâches spécifiques qui doivent être détaillées dans des fiches de fonctions écrites.

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 :

- l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris les modifications.
- la surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication.
- l'hygiène dans l'établissement.
- la validation des procédés.
- la formation.
- l'agrément et le contrôle des fournisseurs.
- l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitants et des prestataires d'autres activités externalisées liées aux BPF.
- le choix et la surveillance des conditions de stockage des matières et des produits.
- l'archivage des dossiers.
- le contrôle du respect des exigences des bonnes pratiques de fabrication.
- tout examen, enquête et prise d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité du produit.

⁷⁴ Gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique, ASPEC, 1993

- la participation à des revues de direction sur la performance des procédés, la qualité des produits, le système qualité pharmaceutique et l'engagement en faveur de l'amélioration continue.
- de s'assurer qu'une procédure efficace de communication est en place afin de remonter les problèmes de qualité en temps utile aux niveaux appropriés de la direction.

3.2.2 La formation:

Une obligation réglementaire.

- Le fabricant doit assurer la formation de base sur la théorie et la pratique du système de gestion de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication de tout le personnel nouvellement recrutés 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.
- 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.

3.2.3 Hygiène du personnel:

Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Ces procédures doivent être comprises et observées de façon très stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.

- Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments.
- Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.
- Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des

boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique doit être prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.

3.2.4 Consultants :

Les consultants doivent posséder la formation initiale, la formation complémentaire et l'expérience nécessaires, ou en combinaison, pour donner les conseils pour lesquels leurs services ont été retenus. Des enregistrements doivent être conservés indiquant le nom, l'adresse, les qualifications et le type de prestation réalisé par ces consultants.

3.3 LOCAUX ET MATERIEL:

PRINCIPE:

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à s'adapter au mieux aux opérations à réaliser. Leur planification, agencement, conception et utilisation doivent minimiser les risques d'erreurs et permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, y compris les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute altération de la qualité des produits. ⁷⁵

3.3.1 LOCAUX:

Au sein de la version 2008 de l'Annexe 1 des BPF, de nombreuses thématiques liées aux locaux étaient développées. Néanmoins, le chapitre « Locaux », était uniquement orienté sur la conception des locaux.

Dans la version 2020, toutes les thématiques liées aux locaux ont été regroupées dans ce chapitre, telles que :

- La classification des différentes ZAC.
- Les technologies barrières.
- La qualification des salles blanches et des dispositifs d'atmosphère contrôlée.
- La désinfection des locaux.⁷⁶

⁷⁵ P. Wehrlé. Pharmacie galénique : Formulation technologie pharmaceutique. Maloine (Paris 2012). 2 e édition.

⁷⁶ JACOB Baptiste, Nouvelle Annexe 1 des BPF: Evolutions et impacts sur les industries pharmaceutiques (thèse de fin d'études) 2019-2020.

Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente qu'un risque minimal de contamination des matières et 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.

L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.

Les locaux doivent être conçus et 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.⁷⁷

3.3.1.1 ZONES DE PRODUCTION :⁷⁸

La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriées 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.

En fonction du niveau de risque, il peut être nécessaire de dédier les locaux et les équipements pour les opérations de fabrication et/ou conditionnement en vue de contrôler le risque présenté par certains médicaments.

Le matériel doit permettre un nettoyage facile, un entretien et une maintenance sans risque.

Des installations dédiées sont exigées pour la fabrication lorsqu'un médicament présente un risque pour les motifs suivants :

A. le risque ne peut pas être maîtrisé de façon appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques,

B. les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique ne permettent pas de maîtriser le risque (par ex. potentiel allergisant de substances hautement sensibilisantes tels que les bêta lactames) ou

⁷⁷ **Good manufacturing practices (GMP)** Guidelines, EudraLex – Volume 4, révision du 13 Août 2014.

⁷⁸ **ANSM** Guide des bonnes pratiques de fabrication. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf> , consulté le 12/05/2021.

C. les valeurs limites des résidus, provenant de l'évaluation toxicologique, ne peuvent pas être déterminées de manière satisfaisante par une méthode analytique validée.

D'autres exigences peuvent être trouvées au Chapitre 5 et dans les Annexes 2, 3.

Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin que les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants soient le minimum, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle.

Lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaire, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection.

Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils devraient être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.

Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées dans la mesure du possible, mais, lorsqu'elles se justifient, elles devraient être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.

Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.

La pesée des matières premières doit normalement s'effectuer dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.

Aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

Les locaux de conditionnement des médicaments doivent avoir été conçus à cette fin et organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.

Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.

Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les médicaments.

3.3.1.2 ZONES 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.

3.3.1.3 ZONES ANNEXES :

Les zones de repos et de restaurations doivent être séparées des autres zones.

Les vestiaires et les sanitaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.

Les ateliers d'entretien doivent être autant que possible isolés des zones de production.

Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils doivent être rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.

Les animaleries doivent être bien séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air.

3.3.2 MATERIEL:⁷⁹

Le matériel de fabrication 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.

Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec.

Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

⁷⁹ **Camille Tréhel.** . Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2015. ffdumas-01168701.

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.

Les canalisations fixes doivent être clairement étiquetées pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.

Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites ; celles-ci doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.

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

3.4 DOCUMENTATION:

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et qui est primordiale pour s'assurer que les opérations sont conformes aux exigences des BPF. Les différents types de documents et supports doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant. 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. Le système de gestion de la qualité doit comporter des instructions suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences en complément d'un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute observation afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au cours du temps. Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements / rapports.

Une règle d'or:

Toute transmission doit se faire obligatoirement et exclusivement par écrit jamais oralement. Ecrire ce qu'il faut faire, faire ce qui est écrit, enregistrer ce qui a été fait, contrôlé, évalué, amélioré.⁸⁰

3.4.1 PRODUCTION :⁸¹

Les opérations de production doivent suivre des procédures claires ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication afin d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché (AMM). Une prévention efficace contre les contaminations croisées doit être assurée pendant la fabrication par des mesures techniques ou une organisation appropriée :

- Zones séparées.
- Flux gérés.
- Procédures appropriées.
- Méthodes validées.

Dans cette optique, les matières premières doivent être achetées auprès des fournisseurs agréés, réceptionnées, étiquetées, stockées, puis mises en œuvre selon la règle "premier entré, premier sorti".

De même les opérations de fabrication et de conditionnement doivent être réalisées dans des ateliers où le vide de linge ou vide de chaîne a été contrôlé c'est à dire l'absence de toute trace des lots précédents. L'efficacité de nettoyage est contrôlée. Les conditions d'ambiance sont vérifiées (**ZAC**: zones à atmosphère contrôlée) ainsi que le bon état du matériel la maintenance est importante.

Les contrôles et les rendements sont enregistrés en cours **CIP** control in process et enfin de fabrication.

Enfin, les produits finis, refusés, récupérés, retournés doivent être isolés et gérés conformément à des procédures approuvées.

Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables.

⁸⁰ P. Wehrlé. Pharmacie galénique : Formulation technologie pharmaceutique. Maloine (Paris 2012). 2 e édition.

⁸¹ ANSM, Guide des bonnes pratiques de fabrication.

Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination.

A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres.

Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières. Ceci s'applique particulièrement à la manipulation de produits hautement actifs ou sensibilisants.

A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et, le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné.

La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre doit être contrôlée.

Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le département du contrôle de la qualité doit être impliqué si nécessaire.

L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé.

3.4.2 PREVENTION DES CONTAMINATIONS CROISEES PENDANT LA PRODUCTION :

Normalement, la production de produits non médicamenteux doit être évitée dans les locaux et avec le matériel destiné à la production de médicaments, toutefois, dans les cas justifiés, elle pourrait être autorisée sous réserve que des mesures contre la contamination croisée avec les médicaments détaillés ci-après et au Chapitre 3 soient appliquées. La production et/ou le stockage de produits toxiques, tels que les pesticides (sauf lorsqu'ils sont utilisés pour la fabrication de médicaments) et les herbicides, ne doit pas être autorisée dans les zones destinées à la fabrication et/ou au stockage de médicaments.

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 revête probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés pendant une longue période.

Toutefois, la contamination de tous les produits constitue un risque pour la sécurité des patients, en fonction de sa nature et son étendue.

La contamination croisée doit être évitée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3 du guide de BPF.

Ceci doit être appuyé par la conception du procédé et par la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris des procédés de nettoyage efficaces et reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée.

Un processus de gestion du risque qualité, comprenant une évaluation de l'activité et de la toxicologie, doit être utilisé afin d'évaluer et contrôler les risques de contamination croisée des produits fabriqués. Des facteurs tels que la conception et l'utilisation des installations/équipements, le flux personnel et matériel, les contrôles microbiologiques, les caractéristiques physico-chimiques de la substance active, les caractéristiques des procédés, les procédés de nettoyage et les capacités analytiques au regard des seuils établis lors de l'évaluation des produits, doivent également être pris en compte. Les résultats du processus de gestion du risque qualité doivent constituer le point de départ permettant de déterminer dans quelle mesure les locaux et équipements doivent être dédiés à un produit ou à une famille de produits donné(e). Cela peut entraîner l'utilisation dédiée de certaines pièces d'équipement en contact avec les produits, voire l'utilisation d'installations de fabrication entièrement dédiées. Les activités de fabrication pourront être confinées dans une zone de production autonome au sein d'une installation de plusieurs produits dans des cas justifiés.

Les résultats du processus de gestion du risque qualité doivent servir de base pour définir la portée des mesures techniques et organisationnelles devant être mises en place, afin de contrôler les risques de contamination croisée. Cela peut inclure, mais sans s'y limiter, les mesures suivantes:

3.4.2.1 Mesures techniques :

Zones de production confinées équipées de leur propre matériel de fabrication et de leur propre système de traitement d'air (CTA). Il peut également s'avérer nécessaire de séparer certaines utilités de celles utilisées dans d'autres zones.

Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements de nature à minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de fabrication, maintenance et nettoyage.

Utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert matériel/produit entre équipements.

Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs, en tant que mesures de confinement.

Elimination contrôlée des poussières à proximité de la source de contamination, par exemple via une extraction localisée.

Équipement dédié, pièces en contact avec les produits dédiés ou éléments difficiles à nettoyer (par exemple, les filtres) dédiés et outils de maintenance dédiés.

Utilisation de technologies à usage unique.

Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage.

Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée.

Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou entrée d'air non traité ou insuffisamment traité.

Utilisation de systèmes de nettoyage automatiques en place, dont l'efficacité a été démontrée.

Pour les zones communes de lavage, séparation des zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements.

3.4.2.2 Mesures organisationnelles :

Installation de fabrication ou zone de production confinée dédiée par campagne (affectation liée à une séparation dans le temps), suivie d'un procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée.

Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant un risque élevé de contamination croisée.

Pour les produits réputés à risque plus élevé, la vérification du nettoyage après chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil de détection permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion du risque qualité.

Selon le risque de contamination, vérification du nettoyage des surfaces sans contact produit et contrôle de l'air au sein de la zone de fabrication et/ou des zones contiguës, afin de démontrer l'efficacité des mesures de contrôle adoptées contre la contamination aéroportée ou la contamination par transfert mécanique.

Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés.

Enregistrement des déversements, des accidents ou des écarts aux procédures.

Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée.

Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées, et utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage sur les équipements et les zones de fabrication.

Utilisation de zones communes de lavage lors de chaque campagne.

Surveillance du comportement au travail, afin de s'assurer de l'efficacité des formations et du respect des procédures applicables.

Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité doivent être contrôlées périodiquement selon les procédures prévues.

3.5 LE CONTROLE QUALITE:

Concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit.

L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.

3.6 ACTIVITES EXTERNALISEES:

Toutes les activités externalisées couvertes par le guide des BPF, doivent être correctement définies, convenues et contrôlée pour éviter tout malentendu qui pourrait conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être signé entre le donneur d'ordre et le sous-traitant dans le but de définir 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.

3.7 RÉCLAMATIONS, DEFAUTS QUALITÉ ET RAPPELS DE 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. Des dispositions en lien avec ces principes sont énoncées au Chapitre 1 du guide de BPF de l'ANSM.

3.8 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.⁸²

Doivent être conduites de façon indépendante et approfondie

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

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

La troisième partie reprend les textes de l'ICH Q9 (management du risque) de l'ICHQ10 (Système qualité pharmaceutique) et donne des recommandations sur les exigences internationales pour la certification des lots.⁸³

⁸² ANSM, Guide des bonnes pratiques de fabrication. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf> , consulté le 12/05/2021.

⁸³ International Conference on Harmonization (ICH), disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf , consulté le 19/03/2021.

Conclusion:

Dans ce travail, nous avons entamé en premier lieu un ensemble de définitions et concepts de la qualité, la réglementation et ses outils au sein de l'industrie pharmaceutique.

En second lieu nous avons mis le point sur le terme **assurance qualité** en donnant la définition, principes et outils, et dont l'importance est exponentiellement croissante au cours des dernières années. En effet, pour l'obtention d'un médicament de qualité, efficacité et sécurité, l'établissement d'un système d'assurance et de gestion qualité dès la conception des installations, et tout au long du cycle de vie du médicament est crucial.

En dernier lieu, nous avons parlé des BPF qui constituent un des éléments de l'assurance qualité.

Références bibliographiques:

- **Institut international de recherche anti contrefaçon du médicament** [Site Web] disponible sur: <http://www.iracm.com/> , consulté le 17/01/2020.
- **Définition d'un médicament ministère de la santé et la prévention** [Site Web] disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament> , consulté le 16/03/2022.
- **L'industrie pharmaceutique**, disponible sur <https://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.html> , consulté le 10/04/2019.
- **Medicines: Good manufacturing practices** [site web] Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/medicines-good-manufacturing-processes> , consulté le 31/03/2022.
- **P. Wehrlé**. Pharmacie galénique : Formulation technologie pharmaceutique. 2e ed Maloine (Paris 2012).
- **LE HIR(Alan), CHAUMEIL (Jean Claude), BROSSARD(Denis)**, Abrégés pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, p 10, ELSEVIER-MAISON ,9eme édition, France ,2009.
- **ANSM: bonnes pratiques de laboratoires** [site web] disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-laboratoire> , consulté le 10/05/2022.
- **U.S. Pharmacopeia** [site web], Disponible sur: <https://www.usp.org/200-anniversary/usp-building-trust-for-200-years> , consulté le 25/04/2022.
- **ICH International Conference of Harmonization**, [site web] disponible sur: <https://www.ich.org/> , consulté le 01/04/2022.
- **ISO 9000:2015(fr)**, Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [site web] Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr> , consulté le 13/05/2022.
- **WHO**: site web officiel, disponible sur <https://www.who.int/fr>, consulté le 05/02/2020.
- **Rôle de l'OMS concernant les mesures visant à assurer la qualité de médicament**, disponible sur https://apps.who.int/gb/sf/pdf_files/A_SFFFC_WG2-fr.pdf , consulté le 10/04/2022.

- **Jean Margerand, Florence Gillet-Goinard**, Manager la qualité pour la première fois.
- **Jean-Marc Gandy Frédéric Paris**, Etablir mes documents ISO 9001 version 2015: Le couteau suisse de la qualité.
- **Clémence Tinsson**, Validation des procédés de fabrication [thèse], Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Validation+des+proc%C3%A9d%C3%A9s+de+fabrication+PDF+th%C3%A8se+pour+docteur+en+pharmacie+Cl%C3%A9mence+Tinsson+.+juillet+.2014> , consulté le 28/05/2022.

- **CICERO.J** L'orientation client dans le cycle de la qualité – QUALIBLOG | Le blog du manager QSE [Internet]. Disponible sur: <https://qualiblog.fr/principes-generaux-de-la-qualite/lorientation-client-dans-le-cycle-de-la-qualite> , consulté le 28/05/2022.
- **ISO 8402:1994** [site web], Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/data/standard/02/01/20115.html> , consulté le 18/04/2022.
- **OMS** : Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments. Genève, Nov. 2003, [site web], Disponible sur : <https://www.google.com/search?q=OMS.+Perspectives+politiques+de+l%27OMS+sur+les+m%C3%A9dicaments.+Gen%C3%A8ve%2C+Nov.+2003.&oq=OMS> , consulté le 17/05/2022.
- **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**, 2009 [Internet], Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Agence+Fran%C3%A7aise+de+S%C3%A9curit%C3%A9+Sanitaire+des+Produits+de+Sant%C3%A9+2009> , consulté le 11/06/2022.
- **B.FORMAN, C.GOURDON**, Dictionnaire Qualité.
- **STEVEN A. OSTROVE**, How to Validate a Pharmaceutical Process.
- **Annexe 15 du guide communautaire des Bonnes Pratiques de Fabrication - Qualification et Validation**, Disponible sur: <https://www.google.com/searchq=Annexe+15+du+guide+communautaire+des+Bonnes+Pratiques+de+Fabrication+-+Qualification+et+Validation&oq> , consulté le 10/06/2022.
- **Levacher É**, Qualification & validation dans l'industrie pharmaceutique. 2e éd. Tours: IMT éditions; 2017. (Cahiers techniques de l'IMT).
- **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**, 2009 [site web], Disponible sur: <https://www.google.com/searchq=Agence+Fran%C3%A7aise+de+S%C3%A9curit%C3%A9+Sanitaire+des+Produits+de+Sant%C3%A9+2009&oq> , consulté le 11/06/2022.
- Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment_ 2017.pdf, Disponible sur: https://cdn2.hubspot.net/hubfs/3013111/Content%20Offer/Frankreich/2017_06_wp , consulté le 10/06/2022.
- Articles 224, 225 du JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N°46, 16 Dhou El Kaada 1439, 29 juillet 2018.
- **PERIGNON SCHMITT SANDRINE**. « Cours management de la qualité 5ème année», Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Nancy, Septembre 2005, p8-14.
- **ISO 9000 2000, approche processus** .Disponible sur <https://www.certification-qse.com/definition-processusqualite9001/Le%20processus%20est%20un%20ensemble.entr%C3%A9e%20en%20%C3%A9t%C3%A9> , consulté le 18/05/2022.
- **La méthode des 5 M**, pour une gestion de projet sans problème, disponible sur: <https://www.appvizer.fr/magazine/operations/gestion-de-projet/5-m-une-gestion-de-projet> , consulté le 04/11/2021.
- **ISO 9001**, disponible sur <https://www.certification-qse.com/definition-processus-qualite9001/Le%20processus%20est%20un%20ensemble.entr%C3%A9e%20en%20%C3%A9t%C3%A9> , consulté le 18/05/2022.

- **Approche processus et Management par approche Système**, disponible sur <https://www.certification-qse.com/approche-processus/> , consulté le 10/05/2020.
 - **Feigenbaum, A.V.** (1991) Quality Control. 3rd Edition, McGraw-Hill, New York.
- Jean Margerand, Florence Gillet-Goinard. Manager la qualité pour la première fois.
- BOUSSAC R. L'assurance de la qualité - cours formation du personnel : Conseil qualité formation diagnostic.
 - **ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire**, Disponible sur: http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481 , Consulté le: 27/08/2016.
 - **Robert A.Nash, Alfred H.Wachter**, Pharmaceutical Process Validation, FDA guidelines, An international Third edition, Revised and expanded, New York.
 - **DETERMINE THE ROOT CAUSE: 5 WHYS** [site web], <https://www.isixsigma.com/tools-templates/cause-effect/determine-root-cause-5-whys/> , consulté le 10/06/2022.
 - **WHAT IS THE PLAN-DO-CHECK-ACT (PDCA) CYCLE?** , Disponible sur : <https://asq.org/quality-resources/pdca-cycle> , consulté le 12/02/2022.
 - **S.BENTALAB**, La méthode QQQCCP, un outil d'analyse simple et performant. Qualiblog, Le blog du manager QSE [Internet]. Disponible sur : <https://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/methode-qqqccp-outil-analyse-simple-etperformant> , consulté le 18/09/2018.
 - **Laurent BUISINE**, LA QUALITE ET SON MANAGEMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : S'IMPOSER UN CADRE RESTRICTIFOU PLUTÔT S'OUVRIIR A DE NOUVEAUX HORIZONS ?, thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.
 - **Les « cinq pourquoi »**, Disponible sur: <http://idelog.fr/definition/lescinq-pourquoi/> , Consulté le: 27/08/2019.
 - **GIBSON PR., HOANG K., & TEOH SK.** An investigation into quality costs. Quality Forum 1991; 17: 29-39.
 - **Le diagramme d'Ishikawa**, disponible sur <https://www.leblogdudirigeant.com/diagramme-ishikawa/> , consulté le 18/06/2021.
 - **Six sigma-outils de la qualité- diagramme de Pareto**, <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/six-sigma/les-outils-de-la-qualite/180-diagramme-de-pareto> , consulté le 03/08/2020.
 - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009
 - **FDA**, disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drugsfda-glossary-terms> , consulté le 17/01/2020.
 - Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029) [site web], disponible sur <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnespratiques-fabrication/validation/directives-validation-formes-posologiques-pharmaceutiques-0029.html#a420> , consulté le 07/02/2020.
 - **STEVENE A. OSTROVE**, How to Validate a Pharmaceutical Process, p 149.
 - **Patrick Katz**, Validation et qualification dans un environnement régulé, disponible sur file:///C:/Users/HP/Zotero/storage/WADUQY6V/2017_06_wp_Validation-and-Qualification-in-the-regulated-environment_FR.pdf , consulté le 13/03/2019.
 - **Eric Levacher**, **Qualification & validation dans l'industrie pharmaceutique** (2^o Éd.), 2017.

- DETERMINE THE ROOT CAUSE: 5 WHYS, disponible sur <https://www.isixsigma.com/tools-templates/cause-effect/determine-root-cause-5-whys/> , consulté le 10/05/2010.
- **Zoé Marhoffer**, Amélioration du système de management de la qualité : implémentation de L’application”Evénement et CAPA”. Sciences pharmaceutiques. 2019. ffhal-03297948.
- Gestion du risque de contamination croisée dans l’industrie pharmaceutique, ASPEC, 1993.
- **JACOB Baptiste**, Nouvelle Annexe 1 des BPF: Evolutions et impacts sur les industries pharmaceutiques (thèse de fin d’études) 2019-2020.
- Good manufacturing practices (GMP) Guidelines, EudraLex – Volume 4, révision du 13 Août 2014.
- **Camille Tréhel**, Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2015. ffdumas-0116.

Résumé:

La production pharmaceutique se doit d'assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments avec des normes restrictives, d'où l'importance de la présence d'un système assurance qualité qui veille d'une manière Directe au respect des BPF.

Le Système Qualité Pharmaceutique est un système visant une organisation optimale qui permet la fabrication de médicaments de qualité contrôlée, dans le respect du cadre réglementaire, dans des bâtiments de dimension suffisante, conçus et maintenus en état approprié, en utilisant du matériel qualifié en faisant appel à des procédés validés, et en utilisant une documentation préétablie et approuvée.

Ce système offre la possibilité de suivi et contrôle via différentes procédures tels que les Audits internes et externes qui peuvent s'inscrire dans une démarche administrative de contrôle et de surveillance ou bien d'évolution et d'amélioration continue.

Mots-clés : Bonnes Pratiques de Fabrication BPF, Système Qualité Pharmaceutique, production Pharmaceutique, Assurance Qualité, amélioration continue, Audit, qualité.

ABSTRACT:

Pharmaceutical production must ensure the quality, harmlessness and efficacy of drugs with restrictive standards, hence the importance of the presence of a quality assurance system which directly monitors compliance with GMP.

The Pharmaceutical Quality System is aiming at an optimal organization which allows the manufacture of medicines with controlled quality, in compliance with the regulatory framework, in optimal sized buildings, designed and maintained in appropriate condition, using qualified equipment, by validated processes, and using pre-established and approved documentation.

This system offers the possibility of monitoring and control through various procedures such as internal and external audits which can be part of an administrative process of control and monitoring or of development and improvement.

Key-words: Good Manufacturing Practices GMP, Pharmaceutical Quality System, Pharmaceutical Industry, Quality assurance, regulations, continuous improvement, Audit, quality.