

## ASSURANCE QUALITÉ PHARMACEUTIQUE ET BPF

### I. Généralités:

#### a. La qualité:

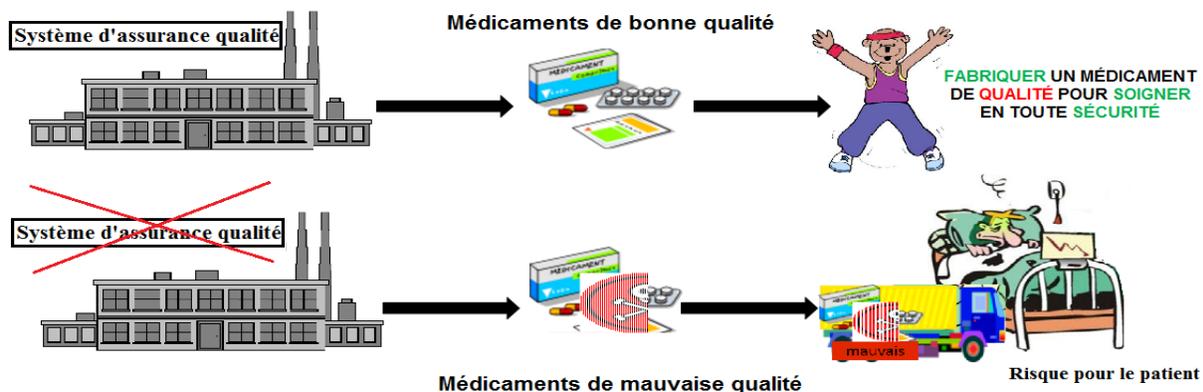
La qualité du médicament a de tout temps été une notion fondamentale dans l'industrie pharmaceutique et est au cœur de ses préoccupations. Un médicament de mauvaise qualité peut entraîner une absence d'effet thérapeutique et provoquer des réactions indésirables ou toxiques, qui, à leur tour nuisent à la santé du patient. L'industrie pharmaceutique doit sans cesse fabriquer des médicaments à la qualité irréprochable et être digne de la confiance placée en elle.

La norme ISO 9000 définit la qualité comme "*L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences*".

#### b. La qualité d'un produit peut être assurée par l'application d'un système d'assurance de la qualité.

C'est dans des domaines de pointe ou une défaillance minime peut avoir des conséquences catastrophiques qu'est née la notion **d'assurance de la qualité (AQ)** dont l'objectif est de ne plus laisser la moindre place à l'erreur. Par la suite, l'AQ est devenue un élément essentiel de la concurrence sur les marchés internationaux.

L'internationalisation croissante du produit «médicament» impose aujourd'hui un système AQ de plus en plus performant et une véritable évaluation et maîtrise des risques. C'est pour garantir la conformité au dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de chaque unité fabriquée, que les entreprises pharmaceutiques disposent d'un système d'AQ bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé.



### II. L'assurance qualité Pharmaceutique:

#### II.1. Définition:

■ Selon les BPF, «l'Assurance Qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés».

- L'AQ est une démarche qui vise à prévenir les défauts en se fondant sur l'analyse des processus, la détermination des sources possibles d'erreurs, d'anomalies ou d'écart et la mise en place d'actions préventives afin d'améliorer l'ensemble des pratiques ou procédure de production et de contrôle.

## II.2. Bases de l'AQ:

### II.2.1. Roue de Deming:

La pratique quotidienne de l'AQ repose principalement sur la démarche appelée la «**roue de Deming**» basée sur le PDCA (Fig 1). «Le PDCA est une **méthode séquentielle** de conduite et d'**amélioration** de projet qui permet d'exécuter un travail de manière efficace et rationnelle». Elle consiste à enchaîner sans cesse: la **planification**, la **réalisation**, la **vérification**, et l'**amélioration** des actions de l'entreprise.

- ❖ **Plan:** après avoir analysé la situation, il faut définir les objectifs à atteindre et établir un plan d'action qualité qui va fixer la façon dont on va les atteindre.
- ❖ **Do:** la **réalisation** de ce qui a été planifié.
- ❖ **Check:** qui consiste à **vérifier** que le travail réalisé (**Do**) correspond bien à ce qui était prévu (**plan**).
- ❖ **Act:** consiste à rechercher des points d'**amélioration**.

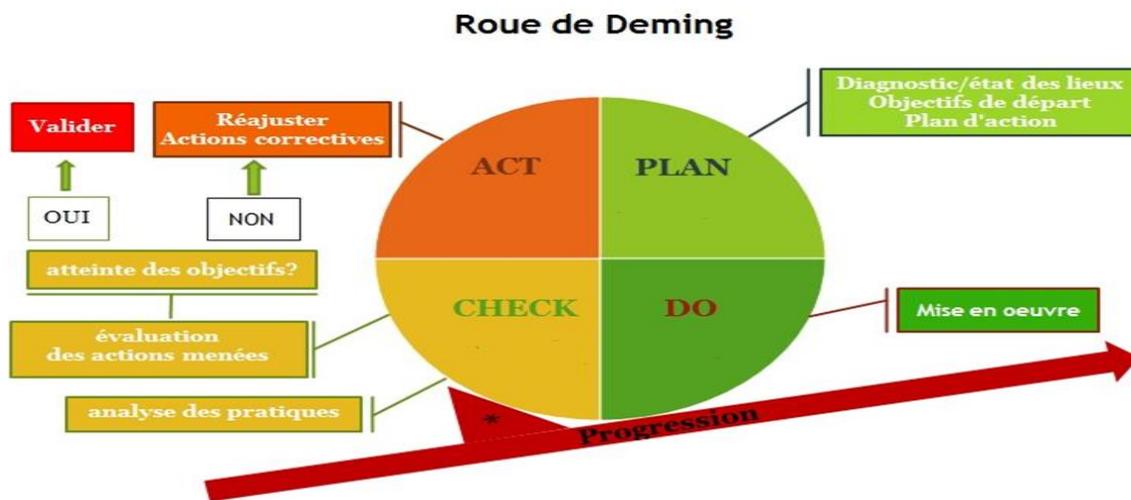


Fig 1. La roue de Deming.

- Cette symbolique représente des cycles, des recommencements, des renouvellements, voire des remises en cause.
- Le suivi de chacune des quatre étapes permet d'avancer «pas à pas» en étant sûr de ne rien avoir oublié lors de la réalisation de l'étape précédente. De tour en tour de roue, l'entreprise monte la pente des améliorations.
- De plus, pour éviter de revenir en arrière, une cale sous la roue l'empêche de redescendre et qui symbolise un système AQ.

### II.2.2. Le système documentaire: "Ce qui n'est pas écrit n'existe pas"

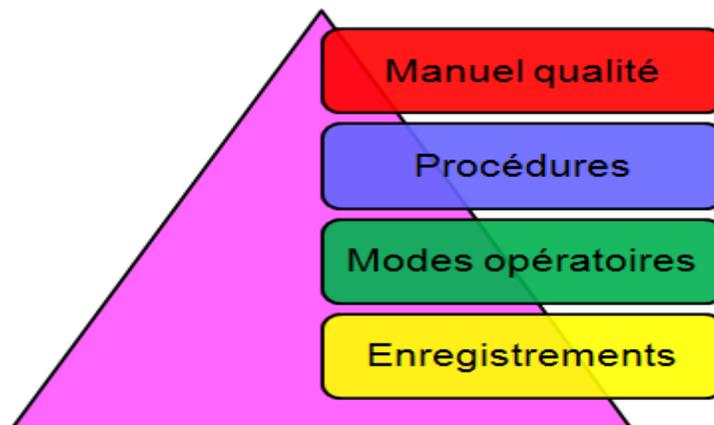
Les textes réglementaires relatifs aux BPF stipulent que le fabricant de produits pharmaceutiques doit disposer d'une documentation appropriée dont l'objectif principal est d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les

activités qui influent sur la qualité des médicaments. La documentation permet une bonne communication et assure la cohérence des actions. Son utilisation contribue aussi à:

- Définir les façons de faire, les méthodes, les règles, les objectifs.
- Suivre l'évolution en comparant une situation actuelle à une situation désirée.
- Outil de transmission et de communication de l'information.
- Apporte une preuve de conformité: fourniture de preuves que ce qui a été prévu, a effectivement été fait.
- Partage des connaissances: diffuser et préserver les expériences de l'organisation.
- Assurer la répétabilité et la traçabilité de toutes les activités de développement, de fabrication et de contrôle;

Chaque organisme détermine l'étendue de la documentation nécessaire à utiliser au dépend de facteurs tels que le type et la taille de l'organisme, la complexité et les interactions des processus, la complexité des produits, les exigences réglementaires applicables,...etc.

Le système relatif à la documentation est structuré comme une pyramide (**Fig 2**). En parcourant l'édifice de haut en bas, on passe du domaine de la politique qualité à la réalité opérationnelle du terrain.



**Fig 2. Pyramide documentaire.**

**Manuel qualité:** fait partie des documents exigés par la norme **ISO 9001:2015**. Il décrit la politique de l'entreprise en matière de management de la qualité et la structure du système.

**Procédures:** également connues sous le nom de «procédures opératoires normalisées» ou «Standard operational procedure SOP», elles formalisent la manière spécifiée d'effectuer une activité ou un processus = enchaînement logique d'opérations pour accomplir une activité.

**Instructions:** les instructions ou **modes opératoires** complètent les procédures en détaillant la façon de réaliser des tâches décrites dans la procédure. Elles codifient dans le détail les opérations à mener.

**Enregistrements:** documents fournissant des preuves tangibles de la réalisation d'une activité ou de résultats obtenus. Ex: résultats d'analyses, certificats de conformité, ticket de pesée...

### **II.2.3. Référentiels et normes:**

#### **A. Guide de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).**

**B. Normes ISO:** acronyme pour International Organization for Standardization= Organisation internationale de normalisation, créée en 1947 avec la mission de favoriser le développement de la normalisation au niveau international en vue de faciliter les échanges de biens et de services et de développer la coopération dans les domaines intellectuel, scientifique, technique et économique.

Exemple : La famille ISO 9000 compte de nombreuses normes, notamment :

**ISO 9000:2015** : "Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire".

**ISO 9001:2015** : "**Systèmes de management de la qualité - Exigences**".

**ISO 9004:2018** : "Management de la qualité — Qualité d'un organisme — Lignes directrices pour obtenir des performances durables".

**ISO 19011:2018** : "Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management".

**C. ICH Guidelines** (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain):

Structure initiée en 1990 et visant l'harmonisation progressive des réglementations et des exigences techniques du dossier de demande d'AMM entre l'Europe, les États-Unis et le Japon encore appelée Triade.

Dans la pratique, l'organisation a mis en place une série de guides ou lignes directrices sur différents sujets (guidelines). Ceux consacrés à la qualité sont porteurs de la lettre Q (ICH Q). ICH S: Sécurité, ICH E: Efficacité, ICH M: Multidisciplinaires.

#### **D. Pharmacopées**

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé. Elle a pour rôle de protéger la santé publique en élaborant des normes communes reconnues régissant la qualité des médicaments et leurs composants.

Les Pharmacopées sont régulièrement mises à jour, elles sont constituées de plusieurs monographies qui couvrent des normes qualité portant sur des substances utilisées dans la fabrication de médicaments (notamment substances actives, excipients, drogues végétales, etc.); et des textes décrivant des normes qualité portant sur des produits finis ; des méthodes d'analyse...

### **II. 3. Outils qualité :**

#### **A. Diagramme d'Ishikawa basé sur les 5M (Diagramme cause-effet) :**

Représentation graphique simple qui, pour un effet, tente d'identifier l'ensemble des causes pouvant l'affecter. Cet outil sert à rechercher et à représenter de manière synthétique les différentes causes possibles d'un problème.

La méthode d'Ishikawa utilise une représentation graphique (diagramme) en forme de poisson pour matérialiser de manière structurée le lien entre les causes et leur effet (Fig 3). Ce qui d'autres part lui a valu les appellations de « diagramme en arêtes de poisson ».

- Main-d'œuvre (ensemble du personnel);
- Matériel (locaux et équipements);

- Milieu (environnement intérieur et extérieur);
- Méthode (procédés, modes opératoires);
- Matière (matières premières, articles de conditionnement et autres fournitures);

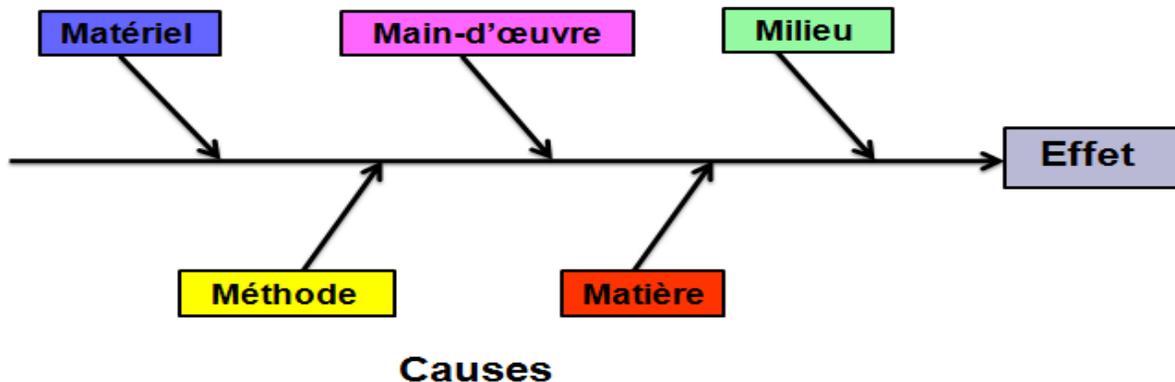


Fig 3: Diagramme d'Ishikawa basé sur les 5M.

### B. QQQQCCP: Qui? Quoi? Où? Quand? Comment? Combien? Pourquoi?

Il s'agit d'une collecte exhaustive et rigoureuse de données précises en adoptant une critique consécutive basée sur le questionnement.

**Qui :** Qui a détecté le problème ? Quelles sont les personnes concernées par le problème ?

**Quoi :** De quoi s'agit-il ?? Quels sont les faits observés ?

**Où :** Où le problème a-t-il eu lieu ?

**Quand :** Quand le problème apparaît-il ? Existe-t-il un moment précis où le problème apparaît le plus fréquemment ?

**Comment :** Comment le problème apparaît-il? Dans quelles circonstances ?

**Combien :** Combien de fois le problème est-il apparu ?

**Pourquoi :** Pourquoi est-il apparu ?

### C. Brainstorming :

Technique de créativité de groupe permettant de produire le plus d'idées possible, dans un minimum de temps sur un thème donné. Elle permet de parvenir à trouver grâce à la réflexion collective les causes possibles d'un problème et les solutions à celui-ci.

D'autres outils qualité existent : diagramme de Pareto, AMDEC, la méthode des 5 pourquoi...etc.

## II. 4. Objectifs de l'assurance qualité:

Les raisons qui conduisent les entreprises à s'investir dans l'AQ sont nombreuses:

### ❖ Qualité, sécurité et santé publique:

Si l'on fixe des standards élevés pour l'AQ en industrie pharmaceutique, c'est que la qualité est indissolublement liée à la sécurité d'emploi des produits, et par conséquent à la santé du malade ainsi que celle de la communauté. Lorsque

l'insuffisance du contrôle a pour conséquence des produits insuffisamment efficaces, ou que leur mauvaise formulation provoque une mauvaise biodisponibilité, les chances de guérison des malades en seront évidemment diminuées.

❖ **Qualité et économie:**

L'AQ a des conséquences économiques pour les producteurs et pour les acheteurs des médicaments.

L'absence d'un système AQ dans une entreprise de production pharmaceutique 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.

En termes opérationnels, assurer la qualité, c'est définir et mettre en œuvre les dispositions propres à fonder cette confiance aux yeux de l'entreprise elle-même (assurance interne de la qualité), mais aussi aux yeux des clients et utilisateurs (assurance externe de la qualité).

### **III. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) :**

#### **III.1. Définition des BPF:**

Les **BPF** sont l'élément de l'AQ qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'AMM de ces médicaments.

C'est un ensemble de **textes réglementaires (obligation réglementaire)** auxquels doit se soumettre tout établissement fabricant et commercialisant des produits pharmaceutiques qui doivent permettre d'assurer la qualité d'un produit donné.

Les guides de BPF des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels du diagramme d'Ishikawa, les «5M» qui interviennent dans l'AQ du produit-médicament.

#### **III.2. Contenu des BPF version du 6 Mai 2019 :**

Les BPF sont actuellement organisées en **4 parties**. Des annexes applicables aux 4 parties viennent compléter et renforcer le guide.



- ↓
- Chapitre 1:** Système qualité pharmaceutique
  - Chapitre 2:** Personnel
  - Chapitre 3:** Locaux et matériel
  - Chapitre 4:** Documentation
  - Chapitre 5:** Production
  - Chapitre 6:** Contrôle de la qualité
  - Chapitre 7:** Activités externalisées
  - Chapitre 8:** Réclamations, défaut qualité et rappels de médicaments
  - Chapitre 9:** Auto-inspection

## **Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain:**

### ➤ **Chapitre 1: Système qualité pharmaceutique**

- L'industrie pharmaceutique doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité.
- Le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice **ICH Q10**.

### ➤ **Chapitre 2: Personnel**

- La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel.
- Le fabricant doit disposer d'un personnel en nombre suffisant, ayant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique.
- Le fabricant doit se doter d'un organigramme montrant clairement la position hiérarchique de la (des) personne(s) qualifiée(s) vis-à-vis des responsables de la production, du contrôle qualité et d'assurance de la qualité.
- Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et de stockage, ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.
- Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise.

### ➤ **Chapitre 3: Locaux et matériel**

- Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations.

### ➤ **Chapitre 4: Documentation**

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'AQ et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF.

Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF:

- Ceux indiquant ce qu'il faut faire- Instructions (consignes et exigences):

- |   |                       |
|---|-----------------------|
| - Les spécifications  | - Procédures          |
| - Les formules de fabrication, instructions de fabrication, de conditionnement et de contrôle | - Protocoles          |
|   | - Cahiers des charges |

▪ Ceux qui enregistrent ce qui a été fait- Enregistrements/rapports:

- Enregistrements
- Rappports
- Certificats d'analyse

➤ **Chapitre 5: Production**

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

Dans ce chapitre, on trouve:

- ✓ Des considérations générales
- ✓ Des exigences pour la prévention des contaminations croisées pendant la production
- ✓ Des exigences pour les validations
- ✓ Des exigences pour les matières premières
- ✓ Des exigences pour les opérations de fabrication
- ✓ Des exigences pour les articles de conditionnement
- ✓ Des exigences pour les opérations de conditionnement
- ✓ Des exigences pour les produits finis
- ✓ Des exigences pour les produits refusés

➤ **Chapitre 6: Contrôle de la qualité**

Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriées et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité.

➤ **Chapitre 7: Activités externalisées**

Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie.

➤ **Chapitre 8: Réclamations, défaut 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 du circuit de distribution.

➤ **Chapitre 9: Auto-inspection**

L'auto-inspection fait partie du système d'AQ et doit être réalisée de façon répétée en vue de:

- Contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication.
- Proposer des mesures correctives si nécessaires.

**Conclusion :**

L'assurance qualité pharmaceutique apporte des mesures et des dispositions d'organisation qui, mises en place systématiquement sous forme de procédures et de documents de suivi, permettent de maîtriser la qualité et d'assurer la traçabilité et la sécurité du produit. L'AQ garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés par un personnel qualifié et engagé, dans des locaux adaptés, en utilisant un équipement qualifié et des procédés validés, dans le respect d'un cadre réglementaire.

**Bibliographie :**

1. Guide des bonnes pratiques de fabrication (version du 6 mai 2019). Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé.
2. Bouwman-Boer, Yvonne, and Lilli Møller Andersen. "Pharmaceutical quality systems." *Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products* (2015): 769-796.
3. Kieffer, Robert G. "The changing role of quality assurance in the pharmaceutical industry." *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 68.4 (2014): 313-319
4. Haleem, Reham M., et al. "Quality in the pharmaceutical industry—A literature review." *Saudi pharmaceutical journal* 23.5 (2015): 463-469.
5. Begu, Sylvie, and Corine Tourné-Péteilh. *Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique*. Assurance qualité et bonnes pratiques de fabrication. Maloine, 2007.