

Clara MERLEN

Gestion et maîtrise des risques des procédés de fabrication : le cas  
de l'industrie pharmaceutique

Sous la direction de Monsieur SPANNEUT Laurent

Mémoire de fin d'étude de la deuxième année de Master 2016-2017

Master **Évaluation et Gestion des Risques Environnementaux et Professionnels**  
(EGREP) – *Parcours Évaluation et Gestion des Risques Environnementaux et  
Professionnels (EGREP)*

Soutenu le 28 Septembre 2017

Composition du jury :

- Monsieur **Franck-Olivier DENAYER**, Président du jury
- Monsieur **Laurent SPANNEUT**, Directeur de mémoire
- Monsieur **Simon NICAUD**, Troisième membre du jury



## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaiterais adresser mes remerciements aux personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce mémoire.

A Laurent Spanneut,

Je tiens, en premier lieu, à te remercier de m'avoir donné la chance de pouvoir effectuer mon contrat de professionnalisation au sein d'Air Liquide, sur le site de Frais-Marais. De plus je te suis extrêmement reconnaissante de ton accueil et de ton accompagnement dans cette dernière étape de mes études. Je te remercie également pour ta disponibilité, ton écoute et tes conseils qui m'ont été précieux pour l'écriture de ce mémoire. Un immense merci à toi.

A Nathalie Ducellier,

Cette expérience professionnelle n'aurait pas été possible sans vous. Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de votre site, de m'avoir incluse dans de nombreux projets et également merci du temps accordé pour me former.

A toute l'équipe de Frais-Marais,

Je tiens à vous remercier pour votre accueil et pour mon intégration à part entière dans l'équipe. Votre disponibilité et votre aide m'ont été précieuses pour comprendre et apprendre les éléments clés attenants à cet écrit. Croyez bien que je mesure la chance que j'ai eue de travailler à vos côtés pendant ces quelques mois.

A Franck-Olivier Denayer,

Je profite de ce paragraphe pour vous remercier pour l'ensemble de vos conseils et de votre accompagnement lors de ces trois années illisiennes. Merci d'avoir toujours fait en sorte que nous donnions le meilleur de nous-mêmes pour nous permettre de devenir les professionnels de demain.

A Simon Nicaud,

Les expériences professionnelles s'enchaînent mais certaines relations restent : je souhaite te remercier d'avoir accepté d'être membre du jury de soutenance et du temps accordé à la lecture de mon travail.

A l'ensemble de l'équipe pédagogique et à la scolarité de l'ILIS,

Merci à tout le corps enseignant pour la formation de qualité dispensée, leur temps et l'accompagnement des étudiants. Un grand merci à la scolarité des Master pour nous aiguiller et nous accompagner dans les dernières démarches relatives à ce travail.

Enfin, je souhaiterais remercier Yann, ma famille ainsi que mes amis (en particulier Delphine, Claire, Baptiste et Fanny) qui m'auront soutenue et accompagnée pendant la rédaction de ce mémoire. Merci pour votre soutien sans failles.

## ABRÉVIATIONS

- *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 Actions / Actions Correctives et Préventives
- *CEP* : Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne / Certificate of Suitability
- *COSO* : Committee of Sponsoring Organizations of the Treadway Commission
- *EDQM* : European Directorate for Quality of Medicines and healthcare / Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé
- *EEE* : Espace Économique Européen
- *ESP* : Équipements Sous Pression
- *FDA* : Food and Drug Administration
- *FTA* : Fault Tree Analysis / Arbre de défaillance
- *GMAO* : Gestion de la Maintenance Assistée par Ordinateur
- *HAZOP* : HAZard and OPerability studies
- *ICH* : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use / Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'Homme
- *IEC* : Commission Technique Électrotechnique
- *IPC* : In-Process Control
- *ISO* : Organisme International de Standardisation / International Standardization Organization
- *MOC* : Management Of Change
- *MP* : Matière Première
- *MSP* : Maîtrise Statistique des Procédés
- *OMS* : Organisation Mondiale de la Santé
- *PBF* : Pratiques de Bonne Fabrication
- *PDP* : Plan De Prévention
- *PDV* : Plan De Validation
- *PHA* : Preliminary Hazard Analysis
- *POS* : Procédures Opératoires Standardisées
- *QbD* : Quality by Design
- *QC* : Qualification Conception
- *QI* : Qualification d'Installation
- *QO* : Qualification Opérationnelle
- *QP* : Qualification de Performance
- *SQP* : Système Qualité Pharmaceutique
- *UE* : Union Européenne

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE 1 – VERS UNE GESTION DE LA QUALITÉ PILOTÉE PAR LE RISQUE.....</b>	<b>2</b>
1.1 – Qu’est-ce qu’un risque ?.....	2
1.1.1 – Étymologie et origine du mot .....	2
1.1.2 – Quelques définitions officielles .....	3
1.1.3 – Définition d’un risque .....	4
1.2 – La maîtrise des risques .....	6
1.2.1 – Étymologie et définitions officielles .....	6
1.2.2 – Que dit la bibliographie ?.....	7
1.2.3 – Notion de maîtrise des risques.....	7
1.3 – La gestion des risques.....	8
1.3.1 – Maîtrise des risques vs gestion des risques.....	13
1.4 – Risques et qualité .....	13
<b>PARTIE 2 – L’INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : POIDS ET ENJEUX .....</b>	<b>15</b>
2.1 – L’industrie pharmaceutique, secteur à influence mondiale.....	15
2.1.1 – Quelques chiffres mondiaux.....	15
2.1.2 – Les marchés français et européen.....	16
2.2 – Le médicament : le produit de l’industrie pharmaceutique.....	17
2.2.1 – Historique .....	18
2.2.2 – Définition et composition actuelle du médicament.....	25
2.2.3 – Développement et cycle de vie .....	26
2.3 – Mieux contrôler la qualité des médicaments : une question de santé .....	27
2.3.1 – Exemples de non gestion de la qualité .....	27
2.3.2 – La fabrication industrielle .....	30
<b>PARTIE 3 – RÉFÉRENTIELS ET GUIDES EN VIGUEUR APPLICABLES POUR LE MANAGEMENT DES RISQUES .</b>	<b>31</b>
3.1 – Référentiels génériques de management des risques .....	31
3.1.1 – L’ISO 31 000 : 2009 .....	31
3.1.2 – COSO 2 .....	32
3.1.3 – L’industrie pharmaceutique vis-à-vis de ces référentiels.....	33
3.2 – Le cas particulier de l’industrie pharmaceutique .....	34
3.2.1 – Généralités sur les BPF .....	34
3.2.2 – Pour répondre à quels enjeux ?.....	37
3.2.3 – De quoi s’agit-il ? .....	38

3.2.4 – Construction du référentiel BPF 2015/12 bis .....	38
3.3 – Exigences des BPF .....	42
3.3.1 – Pour les médicaments à usage humain .....	42
3.3.2 – Pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments .....	43
3.3.3 – Bilan et principes .....	45
<b>PARTIE 4 – EN QUOI LES BPF PERMETTENT AUX INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES DE GÉRER ET MAÎTRISER LEURS RISQUES ? .....</b>	<b>46</b>
4.1 – Les BPF sur le terrain : l'exemple d'Air Liquide .....	46
4.1.1 – Réception de la matière première .....	46
4.1.2 – Production .....	47
4.1.3 – Analyses .....	49
4.1.4 – Personnel .....	51
4.1.5 – Documentation et gestion .....	51
4.2 – La qualité au cœur de la stratégie .....	53
4.2.1 – La connaissance des dangers et les analyses de risques .....	55
4.2.2 – La qualification du personnel et des équipements .....	56
4.2.3 – La qualité du produit au cœur de la production .....	57
4.2.4 – Bilan .....	59
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>60</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>61</b>

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 – Les quatre concepts fondamentaux du risque .....	5
Figure 2 – Schématisation de la démarche de la gestion des risques.....	9
Figure 3 – Relation entre SQP, la gestion des risques et leur maîtrise.....	14
Figure 4 – Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2015 .....	15
Figure 5 – Évolutions du marché français du médicament .....	16
Figure 6 – Répartition des exportations françaises des médicaments par zone géographique en 2015 .....	16
Figure 7 – Répartition et origine des importations françaises (en pourcentage) en 2015 .....	17
Figure 8 – Tablette d'argile sumérienne (écriture cunéiforme) .....	18
Figure 9 – Bilan historique du médicament .....	24
Figure 10 – Composition actuelle d'un médicament.....	25
Figure 11 – Développement et cycle de vie d'un médicament .....	26
Figure 12 – Bilan des évènements liés à la non qualité des produits de santé .....	29
Figure 13 – Mots clés liés à la non qualité dans les industries pharmaceutiques.....	30
Figure 14 – Procédé de fabrication du N <sub>2</sub> O par Air Liquide .....	30
Figure 15 – Les huit éléments du COSO 2 et ses facteurs d'influence .....	32
Figure 16 – Dynamique et philosophie du COSO 2.....	33
Figure 17 – Évolutions du référentiel des BPF.....	36
Figure 18 – Relation entre les matières premières, les substances actives et les médicaments.....	39
Figure 19 – Principales caractéristiques du modèle de l'ICH Q10.....	41
Figure 20 – Exigences des BPF pour les médicaments à usage humain.....	43
Figure 21 – Exigences des BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments .....	44
Figure 22 – Dix principes des BPF .....	45
Figure 23 – Cycle de qualification des équipements .....	47
Figure 24 – Contrôles effectués tout le long du process.....	50
Figure 25 – Système de gestion des modifications .....	52
Figure 26 – Mise en relation entre la maîtrise et la gestion des risques et l'application des BPF par Air Liquide .....	54
Figure 27 – Présentation des hypothèses de réflexion .....	55
Figure 28 – Roue de Deming .....	58

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Méthodes d'aide à la gestion des risques qualité selon l'ICH 09.....	11
Tableau 2 – Maîtrise des risques vs gestion des risques .....	13
Tableau 3 – Toxicités aigue et chronique de l'éthylène glycol.....	28
Tableau 4 – Historique lié aux BPF .....	34
Tableau 5 – Points communs et différences des exigences des BPF pour les médicaments à usage humain et les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments .....	45
Tableau 6 - Les trois types de validation de procédé .....	48
Tableau 7 - Exemple de trame d'analyse de risques .....	56
Tableau 8 – Exigences des BPF pour les médicaments à usage humain .....	76
Tableau 9 – Exigences des BPF pour les substances utilisées comme matières premières dans les médicaments .....	78

## INTRODUCTION

En 2013, 2 800 substances actives à usage pharmaceutique différentes circulaient au sein du marché national et chaque français consommait 48 boîtes de médicaments par an (ANSM, 2013). Au regard de ces chiffres, nous évaluons directement le poids économique qu'est l'industrie pharmaceutique et les enjeux sanitaires associés.

Des crises sanitaires, dont certaines sont imputables à ces industries, ont frappé et frappent encore la population mondiale. Ces crises ont accompagné l'industrialisation du médicament. Pour y répondre, un guide a été publié en 1963 par la Food and Drug Administration (FDA): les Good Manufacturing Practices (GMP). Réglementer et verrouiller certaines pratiques s'est avéré nécessaire pour limiter les risques liés au produit et donc garantir la sécurité des patients. De plus, c'est un levier pour assurer la pérennité et l'image de ces entreprises. Pour y parvenir, il est devenu indispensable de mettre en œuvre la maîtrise des risques et leur gestion.

L'application de certains référentiels, de certaines normes *etc.* permet de manager de manière globale et non spécifique les risques d'une structure. Néanmoins, dans le cas ici présent, les risques visés sont liés à la qualité du produit fini dont les conséquences négatives sont multiples pour les industries de la santé. Ces risques doivent être managés sur le terrain, avec l'aide de moyens opérationnels pour tendre le plus possible vers le risque « zéro ».

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fait écho aux GMP des années 60 car il en est la traduction. Il a énormément évolué et depuis 2013, nous comptons parmi l'ensemble de ses exigences, une partie appliquée à la gestion du risque qualité.

Il est donc intéressant, dans un premier temps, de s'interroger sur la plus-value de ce guide vis-à-vis des référentiels de risk management plus génériques et dans un second temps, nous pouvons nous demander comment les BPF permettent aux industries pharmaceutiques de gérer et maîtriser leurs risques ?

Nous tenterons de répondre à cette problématique en quatre parties. Premièrement, nous définirons l'ensemble des termes clés de cette problématique, c'est-à-dire, ce qu'est un risque, qu'est-ce que la maîtrise des risques et leur gestion. Deuxièmement, nous nous intéresserons plus en détail au poids et aux enjeux des industries pharmaceutiques. Dans une troisième partie, nous tenterons de démontrer l'importance de ce guide pour ensuite, le présenter. Quatrièmement, afin de répondre à la problématique, nous nous baserons sur un cas d'étude, celui d'Air Liquide et de la production du protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) sur le site de Frais-Marais (59).

# PARTIE 1 – VERS UNE GESTION DE LA QUALITÉ PILOTÉE PAR LE RISQUE

La qualité des médicaments est un point essentiel pour les industries pharmaceutiques. Néanmoins, le mot « risque » y est souvent associé. Ce terme est fréquemment employé dans notre quotidien. Son utilisation se généralise et ne cesse de croître.

Le terme « risque » est devenu un mot clé de notre monde contemporain et pour le management d'une entreprise. Il mérite que l'on s'y intéresse pour comprendre toutes ses facettes mais, tout d'abord, comment le définir ? Le risque est-il une probabilité (Savage, 1954) ? Un danger sans cause (Peretti-Watel, 2001) ?

## 1.1 – Qu'est-ce qu'un risque ?

### 1.1.1 – Étymologie et origine du mot

L'étymologie ainsi que l'origine de ce mot sont difficiles à définir. Le dictionnaire *Littré* propose les étymologies suivantes :

- Du latin médiéval : *risicus, risigus* ;
- De l'espagnol : *riesgo* ;
- De l'italien : *risico, risco* ;
- Du latin : *resecara* qui signifie *couper* ;
- Du provençal moderne : *rezegue* qui signifie *danger* ;
- Du Dialecte de Milan : *resege* qui signifie *scie et danger*.

Toutes les étymologies présentées sont bien antérieures à l'ère moderne. Quelle est son origine ?

Le mot « risque », mot féminin, serait apparu en 1557 dans un traité *Deux dialogues du nouveau langage français italianisé et autrement déguisé* d'Henri Estienne (1538 – 1598)<sup>1</sup> (Lannoy, 2008). Le terme devient masculin au XVII<sup>ème</sup> siècle dans l'œuvre de Molière, *L'interrompu de Versailles* (1663). Néanmoins, le terme « *risque* » se fait plus discret à la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle. C'est à la même période que les sciences et les techniques se développent et que la révolution industrielle se prépare : le risque n'est pas une notion concevable (Lannoy, 2008).

Comment est donc défini ce terme ? Comment pouvons-nous définir la notion de risque pour une entreprise ?

---

<sup>1</sup> Imprimeur et humaniste français

### 1.1.2 – Quelques définitions officielles

Tout comme son étymologie, le mot « risque » présente plusieurs définitions. Premièrement, les définitions du dictionnaire seront présentées puis, nous nous intéresserons aux définitions de l'Organisation Internationale de Standardisation (ISO).

Nous pouvons trouver trois définitions différentes dans le dictionnaire *Larousse*. Ces définitions sont :

- « Possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un dommage<sup>2</sup> » ;
- « Danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé » ;
- « Fait de s'engager dans une action qui pourrait apporter un avantage, mais qui comporte l'éventualité d'un danger. ».

Dans un second temps, le guide pratique de la norme ISO 31 000:2009 intitulée « *Management du risque* » définit le risque comme l'« effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs ». Le guide donne davantage de précisions sur les trois termes clés de cette définition :

- Un effet est un écart, positif et/ou négatif, par rapport à une attente donnée ;
- Les objectifs peuvent avoir différents aspects (financiers, de santé et de sécurité, environnementaux etc.) et peuvent concerner différents niveaux stratégiques, (i) d'un projet, (ii) d'un produit, (iii) d'un processus ou (iv) d'un organisme tout entier ;
- L'incertitude fait référence à un défaut d'informations concernant la compréhension ou la connaissance d'un événement, de ses conséquences ou de sa vraisemblance<sup>3</sup>.

Un risque est souvent mis en relation avec des événements et des conséquences potentiels ou alors à une combinaison de ces deux éléments. Dans ce cas, un risque sera exprimé à l'aide d'une combinaison des conséquences d'un événement (incluant des changements de circonstances) et de sa vraisemblance ; éléments plus communément appelés gravité et probabilité.

En parallèle, la troisième édition du Guide 51 « *Aspects liés à la sécurité – Principes directeurs pour les inclure dans les normes* » rédigée par les organismes ISO et la Commission Technique Électrotechnique (IEC), référencée ISO/IEC GUIDE 51:2014 (F), définit un risque comme étant la : « combinaison de la probabilité de la survenue d'un dommage et de sa gravité. » Ils ajoutent que : « la probabilité de survenue inclut l'exposition à une situation dangereuse, la survenue d'un événement dangereux et probabilité d'éviter ou de limiter le dommage. »

---

<sup>2</sup> Conséquences négatives d'un phénomène dangereux (INRS)

<sup>3</sup> Probabilité proche de la certitude (Larousse)

Au regard de toutes ces définitions, il est désormais possible d'établir la définition du risque en entreprise qui sera applicable tout le long de cet écrit.

### 1.1.3 – Définition d'un risque

Chaque définition développée précédemment (cf 1.1.2) apporte son degré de précision sur ce qu'est un risque. Le guide de l'ISO 31 000:2009 met en avant (i) la non atteinte d'objectifs, (ii) la combinaison d'un événement aléatoire et de ses conséquences ainsi que (iii) son caractère aléatoire. Le Guide 51 rédigé par l'ISO et l'IEC souligne, quant à lui, l'exposition à la situation dangereuse. Deux notions proches mais le risque n'est pas le danger. Avant de définir ce qu'est un risque, il est nécessaire de revenir sur la notion de danger.

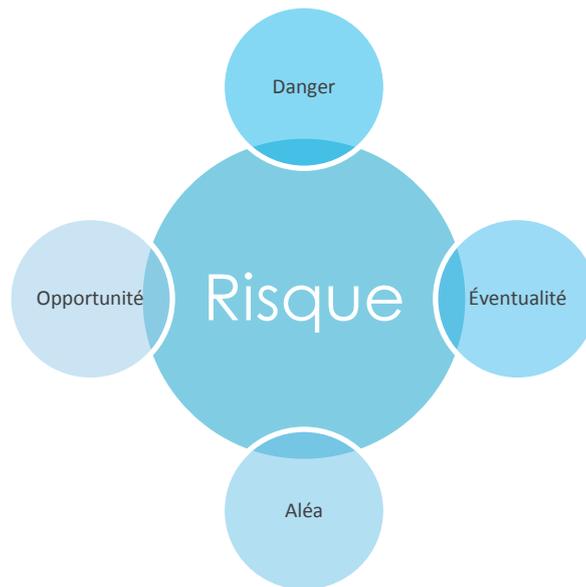
Le terme « danger » apparaît en français au XII<sup>ème</sup> siècle. Il a pour origine le mot « *dominiarum* » qui signifie « *sous la domination de* ». Il prend le sens de péril au XIII<sup>ème</sup> siècle (Magne, 2010).

Il est essentiel de noter qu'un danger est la propriété intrinsèque des produits, équipements, procédés *etc.* pouvant entraîner un dommage. Plus généralement, un danger est quelque chose dont nous savons que l'interaction avec ce dernier aura des effets négatifs.

Au regard des définitions émises pour le terme « danger », nous sommes en capacité d'affirmer que lorsque nous nous trouvons en contact avec un danger, il y aura des conséquences plus ou moins importantes avec une gravité plus ou moins importante également. Ces conséquences ne sont pas toujours connues avec précision, ce qui crée des situations d'incertitudes partielles. En effet, nous savons certaines choses avec plus ou moins d'assurance et de précision (Magne, 2010). Le risque est donc lié à des aléas, terme dont l'étymologie signifie « *jeu de dés* ». Autrement dit, un danger est un événement, auquel nous pouvons être exposés, aux conséquences négatives définies par leur probabilité et leur gravité.

Le danger peut prendre différentes formes. Prenons l'exemple de la qualité produit sur la chaîne de production : les dangers peuvent être (i) chimiques, (ii) physiques et/ou (iii) biologiques. De plus dans une entreprise, tous les niveaux et toutes les entités, sont concernés par des dangers qui sont propres à leur domaine d'activité.

Pour revenir sur la notion de risque, nous constatons que les définitions se multiplient. Malgré cette multiplicité, l'ensemble des définitions reposent toutes sur les quatre mêmes concepts qui lui donnent ses connotations fondamentales (Magne, 2010). Ces concepts sont représentés à l'aide de la figure suivante.



**Figure 1 – Les quatre concepts fondamentaux du risque**

En s'appuyant sur toutes les notions précédentes, nous sommes capables d'affirmer qu'un risque est l'expression d'un dommage (caractérisé par sa probabilité et sa gravité) suite à l'exposition à un danger. Ces deux paramètres permettent de déterminer la criticité du risque, un élément essentiel lors de leurs évaluations. La criticité se calcule selon l'équation suivante :

$$\text{Criticité } (C) = \text{Probabilité } (P) \times \text{Gravité } (G)$$

Une entreprise peut donc être exposée à un événement aux conséquences négatives. Elle peut donc se retrouver vulnérable et en difficulté. Dans l'industrie pharmaceutique, la prise de risque est limitée par le principe de précaution<sup>4</sup>, celle de la sécurité du patient. La capacité à les prévoir, les contrôler constitue une fonction stratégique pour l'entreprise pour garantir sa pérennité.

Depuis quelques années, la prise de conscience et la connaissance des risques auxquels la structure peut être exposée grandissent et s'intègrent au management. Y découlent donc, les notions de maîtrise et de gestion des risques.

---

<sup>4</sup> Disposition, mesure, pour éviter, prévenir un mal, un risque, un danger éventuel (Larousse)

## 1.2 – La maîtrise des risques

Les entreprises se doivent de maîtriser leurs risques pour faire face aux divers dangers auxquels elles pourraient être exposées. L'industrie pharmaceutique est principalement concernée par la maîtrise des risques qualité eu regard des conséquences sanitaires associées. Dans le cas présent, trois enjeux y découlent :

- Enjeu juridique car les industries pharmaceutiques ont l'obligation de mettre sur le marché des produits de qualité ne présentant pas de risques pour la santé (le médicament ne doit pas être une source de danger) ;
- Enjeu humain/sanitaire car les produits des industries pharmaceutiques ne doivent pas porter préjudice à la santé des patients ;
- Enjeu commercial car la problématique de la qualité des médicaments influence directement l'image de l'entreprise. Cette image est importante pour conserver sa place dans la compétition mondiale actuelle (cf 2.1).

En parallèle, les réglementations deviennent de plus en plus exigeantes. Il est donc essentiel de définir la maîtrise des risques.

### 1.2.1 – Étymologie et définitions officielles

Dans un premier temps, le dictionnaire *Littré* permet de mettre en avant l'étymologie de ce verbe : « *maîtriser* » dérive de « *maître* ». De plus, le verbe « *maîtriser* » a deux sens selon le Dictionnaire de l'Académie française (9<sup>ème</sup> édition) (Chevreau, 2009) :

- « *Avoir d'une chose une connaissance sûre, pratique aisée et dominer* » ;
- « *Tenir sous son autorité, sa surveillance, son contrôle* ».

La définition du dictionnaire ainsi que son étymologie mettent en avant les notions de contrôle et de surveillance.

La maîtrise des risques est une discipline de plus en plus étudiée au regard de l'utilisation grandissante du terme « risque ». Ainsi, pour compléter les deux définitions déjà émises, nous pouvons nous intéresser à ce que dit la bibliographie.

### **1.2.2 – Que dit la bibliographie ?**

Plusieurs auteurs s'intéressent à cette discipline clé et chacun donne sa définition. Ces définitions sont présentées ci-après.

Planchette *et al.* (2002) définissent cette discipline comme un « *processus de prévention et de protection permettant à une entreprise, un réseau ou une entité donnée, placée dans un contexte de compétitivité de prendre toutes les décisions qui s'imposent en vue d'optimiser son activité (industrielle, commerciale...) sans subir ou faire subir à ses clients et à son environnement des dommages technologiques, économiques et humains qui mettraient en péril de façon durable et irréversible sa pérennité.* »

Une deuxième définition est donnée par Chevreau (2009), la maîtrise des risques est : « *l'ensemble des actions mises en œuvre pour maintenir les risques à l'intérieur de limites considérées comme acceptables* ».

La première définition de Planchette *et al.* (2002) introduit les notions de prévention et protection. Cela se rapporte à un ensemble d'actions pour prévenir et se protéger d'un danger. De plus, ils mettent en avant les enjeux qui découlent de cette discipline : dommages (i) technologiques, (ii) économiques et (iii) humains pour les (i) clients, (ii) l'environnement et (iii) la pérennité de la structure. En parallèle, Chevreau (2009), précise l'importance des notions de contrôle et de surveillance.

Ces deux définitions bibliographiques permettent de compléter celle du dictionnaire. Il est désormais possible d'établir la définition de la maîtrise des risques en entreprise qui sera applicable tout le long de cet écrit.

### **1.2.3 – Notion de maîtrise des risques**

Grâce à ces définitions (*cf* 1.2.2) nous pouvons dégager deux premiers fondamentaux de la maîtrise des risques. Ces fondamentaux sont (i) la production d'une connaissance (de la situation redoutée, de ses causes et conséquences) et (ii) la volonté d'agir (prévention *etc.*) (Wybo, 2005). Nous pouvons y ajouter trois compétences à développer dans le cadre de maîtrise des risques : (i) l'anticipation, (ii) la vigilance et (iii) la gestion de l'imprévu.

Découle également des définitions, la notion de résultats. En effet, selon Chevreau (2009), la maîtrise des risques se doit de « *maintenir les risques à l'intérieur de limites considérées comme acceptables* ». Ils seront maîtrisés dès lors que les risques identifiés restent et sont dans des limites acceptables tout en n'ayant aucune conséquence négative pour l'entreprise.

Tout cela implique également la notion de gouvernance qui traduit la mise en œuvre d'un ensemble de dispositifs (règles, normes, protocoles *etc.*) pour assurer une meilleure coordination dans l'entreprise afin de prendre les bonnes décisions et de lancer des actions de maîtrise.

Quatre questions permettent de structurer cette démarche et répondent aux fondamentaux de la maîtrise des risques. Ces questions sont présentées ci-après (BPF n°2015/12 bis) :

- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
- Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer le risque ?
- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?

Pour conclure, maîtriser les risques peut être défini comme étant : la connaissance des risques et la volonté d'agir pour le maintien de ces derniers sous des limites définies comme acceptables, autrement dit, sous contrôle.

La gestion des risques est une notion fréquemment associée à celle de la maîtrise. Quand intervient la gestion des risques ? Quels sont ces objectifs ?

### **1.3 – La gestion des risques**

La première apparition de la gestion des risques « moderne » a été observée aux États-Unis entre les années 1950 et 1960. Cette gestion étant limitée à cette époque au transfert des risques vers un assureur (Anglard *et al.*, 2007). Cette notion a évolué pour prendre une importance capitale dans la vie des entreprises depuis les années 2000.

Nous pouvons nous baser sur la définition de Pesqueux (2003), pour définir de manière générale la gestion des risques. En effet, il définit cette notion comme « *le processus appliqué tout au long d'un programme et qui regroupe des activités d'identification, d'estimation et de maîtrise des risques où l'estimation est vue comme le processus utilisé pour affecter des valeurs à la probabilité, à la détectabilité et aux conséquences d'un risque* ».

Suite à cette définition, nous pouvons déjà mettre en avant quelques éléments clés de la gestion des risques. Tout d'abord, elle doit être mise en œuvre sur l'ensemble d'un processus. De plus, cette démarche a pour objectifs (i) d'identifier, (ii) d'estimer et (iii) de maîtriser les risques.

En revanche, l'industrie pharmaceutique a sa propre définition de la gestion des risques. L'International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use est une structure internationale qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Cette structure rédige donc des guides pour l'industrie pharmaceutique.

Le guide ICH Q9 « *Quality Risk management* », donne une définition de la gestion des risques en industrie pharmaceutique qui est : « *processus systématique pour évaluer, maîtriser, communiquer, faire la revue du risque en matière de qualité d'une substance active pharmaceutique (API) tout au long de son cycle de vie* ».

Suite à cette définition, nous comprenons que la gestion des risques doit être instaurée sur tout le long de son cycle de vie autrement dit, de la conception à la mise à disposition du médicament. Pour y parvenir, cette gestion doit faire partie intégrante du Système Qualité Pharmaceutique (SQP).

Elle peut permettre une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler des potentiels risques altérants la qualité des médicaments.

La définition donnée par l'ICH rejoint la définition de Pesqueux : elle stipule la mise en place d'un système de gestion sur l'ensemble du cycle de vie du médicament, incluant l'identification, l'évaluation et la maîtrise des risques.

De manière générale, la figure suivante permet de représenter la démarche de gestion des risques et les interactions entre les différentes disciplines.

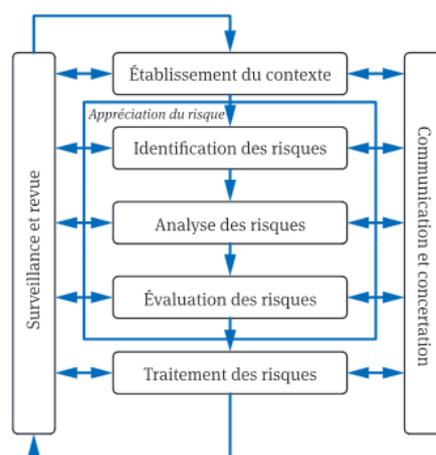


Figure 2 – Schématisation de la démarche de la gestion des risques

Source : Guide ISO 31 000

Cette figure démontre que la gestion des risques qualité est donc un facilitateur dans la réalisation des objectifs du SQP. En mêlant innovation et réglementation, il élabore d'une façon robuste et performante les moyens de réduire le risque qualité et donc d'améliorer la qualité du produit pharmaceutique. Ces objectifs sont donc (i) d'assurer la réalisation du produit, (ii) de maintenir une phase de maîtrise et (iii) de faciliter l'amélioration continue.

En d'autres termes, la gestion des risques participe fortement à l'amélioration continue de la performance du procédé et de la qualité du produit. Son caractère cyclique (cf figure 2) illustre ces propos. Cela permet (i) d'augmenter l'analyse systématique des résultats pour identifier les pistes d'amélioration, (ii) de rechercher et mettre en œuvre des actions d'amélioration, (iii) d'évaluer des résultats et de (iv) formaliser les changements. Son utilisation peut être également utile pour établir une stratégie de contrôle. De plus, dans une toute autre perspective, la gestion des risques est mise en œuvre pour évaluer les conséquences des changements sur la qualité produit.

Au cours du XX<sup>ème</sup> siècle, de nombreux outils et/ou méthodes ont été créés dans le but de réduire les risques techniques inhérents à toute mise sur le marché d'un produit (Lannoy, 2008).

L'ICH 09 met en avant des méthodes et outils d'aide pour la gestion des risques qualité. On retrouve :

- L'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) ;
- L'HAZard and OPerability studies (HAZOP) ;
- Fault Tree Analysis (FTA) ou arbre de défaillances ;
- Preliminary Hazard Analysis (PHA) ;
- La Maîtrise Statistique des Procédés (MSP).

Ces méthodes sont présentées dans le tableau suivant. Il sera précisé le ou les objectif(s) de chaque méthode, leur principe, un résumé des étapes nécessaires pour la mise en œuvre de la méthode ainsi que leurs avantages et limites.

Tableau 1 – Méthodes d'aide à la gestion des risques qualité selon l'ICH 09 (1/2)

	AMDEC	HAZOP	FTA	PHA	MSP
Objectif(s)	Recenser les modes prévisionnels de défaillances et de leurs effets d'un produit, d'un procédé ou d'un équipement	Identifier les dangers et analyser les risques potentiels pour une installation industrielle en considérant les dérives potentielles des principaux paramètres de cette dernière	Représenter schématiquement toutes les combinaisons pouvant conduire à une défaillance	Identifier les dangers d'une installation et ses causes et évaluer la gravité des conséquences	Contrôler les paramètres influant du processus, prévenir les dérives pour diminuer la variabilité
Principe	Analyse selon la gravité, la détection et la fréquence de la défaillance	Analyse selon la gravité et la fréquence des déviations potentiellement dangereuses	Répondre aux questions « comment la défaillance peut-elle arriver ? » et « quels sont les scénarii possibles pouvant aboutir à cette défaillance ? »	Déterminer les accidents potentiels que peuvent causer des événements dangereux	Suivre un processus à l'aide de cartes de contrôle
Étapes de mise en œuvre	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Préparation</li> <li>2. Décomposition fonctionnelle</li> <li>3. Phase d'analyse</li> <li>4. Mise en place et suivi du plan d'action</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Choisir un équipement et son paramètre de fonctionnement</li> <li>2. Identifier les causes et les conséquences de cette potentielle dérive</li> <li>3. Examiner les moyens de détection</li> <li>4. Examiner les moyens pour prévenir l'occurrence<sup>5</sup> et limiter les effets</li> <li>5. Proposer des actions correctives</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Partie qualitative : construire un arbre avec les diverses combinaisons</li> <li>2. Partie quantitative : évaluer la probabilité d'occurrence des événements et de la défaillance</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mettre en place une liste d'évènements dangereux potentiels</li> <li>2. Déterminer les dommages liés à ces dangers et les hiérarchiser</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mettre en place un plan de contrôles en cours de production</li> <li>2. Représenter graphiquement les résultats de ces contrôles au cours du temps</li> <li>3. Si déviance, identifier la défaillance et mettre en place un plan d'actions correctives</li> </ol>

<sup>5</sup> Occasion, circonstance (Fouquet, 2001)

Tableau 1 – Méthodes d'aide à la gestion des risques qualité selon l'ICH 09 (2/2)

	AMDEC	HAZOP	FTA	PHA	MSP
Avantage(s)	S'intègre facilement dans une démarche d'analyse et de prévention des risques	Caractère méthodique, considère simplement les dérives des paramètres de fonctionnement	Visualise l'ensemble des enchaînements et des combinaisons possibles menant à une défaillance	Méthode rapide	Élément d'assurance qualité et outil d'amélioration continue
Limite(s)	Méthode lourde et longue à mettre en œuvre	Difficultés de mettre en avant les événements résultant de la combinaison simultanée de plusieurs défaillances	Ne rend pas compte de l'aspect temporel et méthode binaire (un événement peut se produire ou ne pas se produire)	Pas de détails, impossible de caractériser l'enchaînement d'événements conduisant à un accident	Ne garantit pas le zéro défaut

Chaque méthode présentée dans le tableau 1 présente ses avantages, ses limites et ses spécificités. C'est pour cela que l'entreprise doit en amont cerner, avec exactitude, ses besoins, établir le contexte et connaître son process pour mettre en œuvre la ou les méthode(s) adaptée(s) à leurs risques.

En résumé, la gestion des risques, dans les industries pharmaceutiques, peut être définie comme : un processus intégré au SQP, basé sur les principes de l'amélioration continue, à mettre en place tout le long du cycle de vie du médicament. Ces objectifs sont (i) d'identifier, (ii) d'estimer et (iii) de maîtriser les risques en matière de qualité du produit.

### 1.3.1 – Maîtrise des risques vs gestion des risques

Ces deux notions sont régulièrement associées mais comment les différencier ? Sont-elles des notions opposées ou complémentaires ? Les mots clés associés à ces deux notions sont présentés dans le tableau suivant.

**Tableau 2 – Maîtrise des risques vs gestion des risques**

	Maîtrise	Gestion
Mots clés	Connaissance, contrôle, identification, surveillance, limites, anticiper et vigilance	Processus, cycle de vie, amélioration continue, SQP, identification, <b>maîtrise</b> , estimation et évaluer

Au regard des mots clés émis pour chacune des notions, nous pouvons constater que le terme « maîtrise » est présent dans la troisième colonne du tableau 2. Il est donc difficile de définir une réelle limite entre la maîtrise des risques et leur gestion.

## **1.4 – Risques et qualité**

La gestion des risques est un processus à part entière s'incluant dans les systèmes de management des structures. Dans le cas des industries pharmaceutiques, elle s'inclut dans le SQP avec les objectifs de (i) réaliser les produits, de (ii) les maîtriser et (iii) d'appliquer une démarche d'amélioration continue pour les produits et les procédés. Pour y parvenir, elle évalue, estime et se doit de maîtriser les risques avec l'aide d'outils présentés dans le tableau 1. La palette d'outils est large : tous n'ont pas la même finalité et permettent l'analyse de diverses données. Avec ces méthodes nous pouvons par exemple : (i) mettre en avant des dangers inhérents à un process (HAZOP), (ii) représenter l'ensemble des combinaisons d'événements conduisant à une défaillance (FTA) *etc.*

Cet ensemble d'outils permet aux entreprises de mettre en place la méthode la plus adaptée à leurs besoins, process *etc.*

De plus, selon l'ICH Q10 « *Système Qualité Pharmaceutique* », le SPQ met en avant quatre éléments qu'il est utile d'appliquer de façon cohérente et proportionnée au cycle de vie du médicament. Ces éléments sont :

- Un système de **surveillance** de la performance du procédé et de la qualité du produit pour démontrer sa **maîtrise** et **identifier** les points pouvant être **sources d'amélioration** ;
- Un système d'actions préventives et correctrices (CAPA) qui est déclenché par la multitude d'indicateurs qualité et la **surveillance** des tendances afin de déterminer les causes ;
- Un système de gestion des changements ;
- Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit. En effet, la **surveillance** et les processus supports sont des outils d'évaluation de la pertinence du système et de son efficacité.

Ont été mis en évidence dans la liste ci-dessus (en gras), les mots clés déterminés dans le tableau 2. Nous pouvons souligner que les mots clés de la maîtrise et gestion des risques se retrouvent dans les éléments clés du SQP. La figure suivante permet donc de visualiser les relations entre le SQP, la gestion des risques et leur maîtrise.

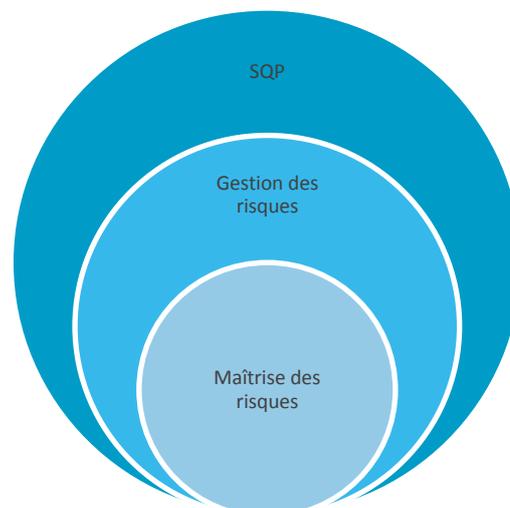


Figure 3 – Relation entre SQP, la gestion des risques et leur maîtrise

Cette troisième figure appuie le fait que la gestion et la maîtrise des risques sont parties intégrantes du SQP. La qualité des produits tend de plus en plus à être pilotée par le risque, terme dont l'utilisation grandit et se généralise.

Ces trois notions : le risque, leur gestion et leur maîtrise ont été définis pour un domaine d'activités bien précis : l'industrie pharmaceutique.

## PARTIE 2 – L’INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : POIDS ET ENJEUX

L’industrie pharmaceutique est un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises qui (i) découvrent, (ii) mettent au point, (iii) fabriquent et (iv) commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale (Gennaro, 1990).

Il est important de spécifier l’influence de l’économie de la santé pour mieux en comprendre les acteurs et le médicament.

### 2.1 – L’industrie pharmaceutique, secteur à influence mondiale

#### 2.1.1 – Quelques chiffres mondiaux

L’industrie pharmaceutique est une industrie prospère à influence internationale. Elle occupe une place de choix au sein du marché mondial. En effet, le marché mondial du médicament s’est vu croître de 10 % en 2015 ; il a donc été évalué à environ 913 milliards de dollars de chiffre d’affaires dont 20,2 milliards pour la France (LEEM).

La figure suivante représente graphiquement la répartition (en pourcentage) de ce marché mondial par zone géographique.

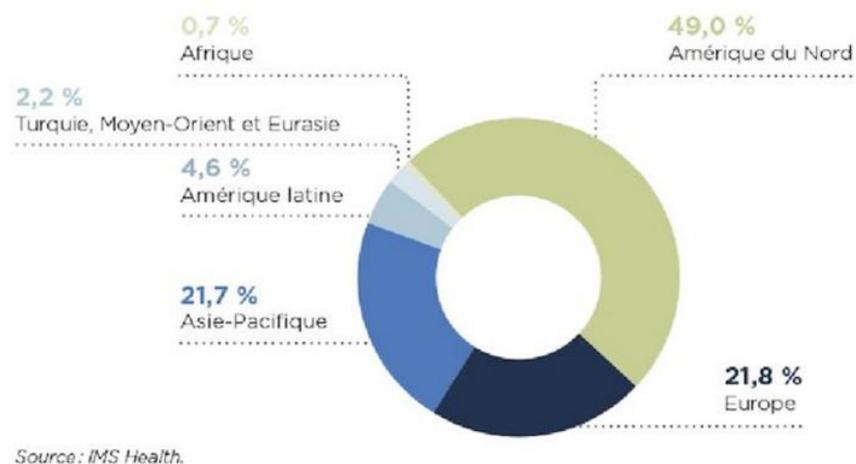


Figure 4 – Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2015

Source : LEEM et IMS Health

Le marché américain reste le plus important avec 49 % du marché mondial. Les États-Unis se placent donc loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne), qui réalisent 16 % de parts de marché. Le Japon en réalise 8 % et les pays émergents (Chine et Brésil) 10 %.

### 2.1.2 – Les marchés français et européen

Les marchés français et à plus grande échelle, européens, jouent un rôle important dans cette économie de la santé. La figure suivante met en avant l'évolution du marché français du médicament de 1990 à 2015 qui est divisé entre l'officine, l'hôpital et les exportations.

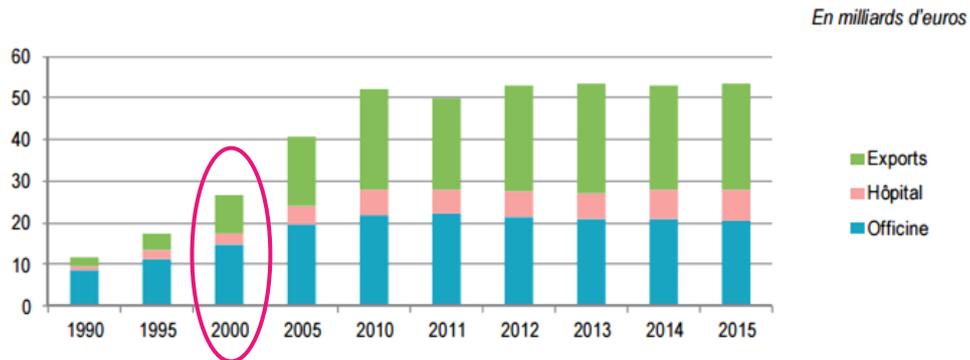


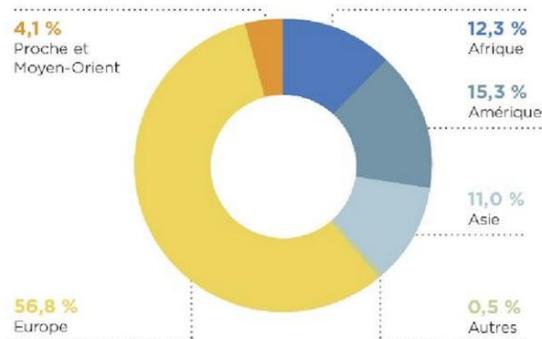
Figure 5 – Évolutions du marché français du médicament

Source : LEEM-GERS

Suite à la lecture de ce graphique, nous pouvons constater que le marché du médicament a connu une forte augmentation au début des années 2000. De plus, depuis cette date, le marché se répartit en majorité avec l'officine et l'exportation.

#### 2.1.2.1 – Les exportations

En 2015, les exportations françaises de médicaments étaient en augmentation par rapport à 2014. Elles atteignent 25,4 milliards d'euros soit une augmentation de 1,5 % par rapport à l'année précédente. La figure suivante permet d'illustrer graphiquement la répartition (en pourcentage) des exportations des médicaments français.



Source : statistiques douanières.

Figure 6 – Répartition des exportations françaises des médicaments par zone géographique en 2015

Source : LEEM et les statistiques douanières

En 2015, les exportations de la France se font principalement en Europe (51,6 %) : l'Allemagne était le premier pays destinataire des exportations françaises, suivi par la Suisse. (LEEM). La France exporte également aux États-Unis.

Les médicaments français sont présents à l'étranger mais principalement en Europe. La France importe-t-elle aussi ?

### 2.1.2.2 – Les importations

En 2015, la France a importé 17,7 milliards d'euros de médicaments, témoignant d'une diminution de 7 % par rapport à 2014 (LEEM). L'origine de ces importations ainsi que leur proportion (en pourcentage) sont représentées à l'aide de la figure suivante.

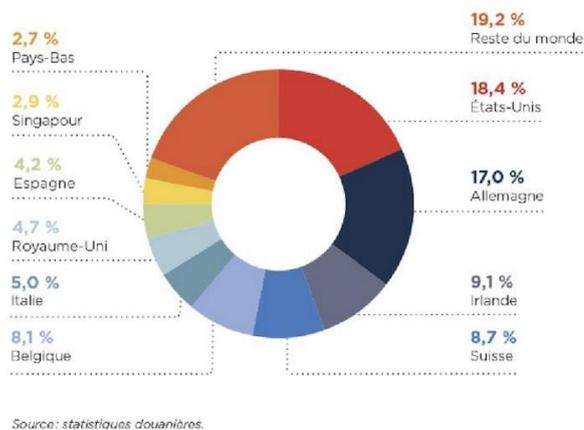


Figure 7 – Répartition et origine des importations françaises (en pourcentage) en 2015

Source : LEEM et les statistiques douanières

Suite à la description du marché français à l'import et l'export, nous pouvons conclure que, la pharmacie est un élément important dans le tissu industriel français. De plus, depuis 1994, la politique conventionnelle État-Industrie pharmaceutique contribue à ce que la France soit parmi les premiers producteurs européens et l'un des principaux exportateurs mondiaux de médicaments.

Les industries pharmaceutiques françaises importent, exportent des médicaments à des échelles européennes et mondiales mais qu'est-ce donc un médicament ? Quelle en est l'origine ?

## 2.2 – Le médicament : le produit de l'industrie pharmaceutique

Le terme « médicament » a une étymologie latine. Il prend ses origines de deux mots latins : *medicamentum* qui veut dire « remède, drogue » et de *medicare* pour « soumettre à traitement ».

Ce terme est donc utilisé depuis l'antiquité, quelles sont ses origines ?

### 2.2.1 – Historique

L'origine même du médicament vient de l'utilisation de substances naturelles pour lutter contre les maladies et ce, sur les divers continents. Cette pratique a traversé les millénaires par la tradition orale alors que la transmission écrite s'est vue plus restreinte. Nous pouvons tout de même remonter de l'Antiquité, en passant par la Renaissance, à des époques plus actuelles. L'histoire du médicament est fortement liée à celle de la chimie. Leur historique est présenté en détail ci-après.

#### 2.2.1.1 – L'Antiquité

Les traces écrites précédant l'époque gréco-romaine sont limitées. Néanmoins quelques supports existent tels que les tablettes d'argiles sumériennes et les papyrus égyptiens. La plus ancienne tablette, concernant la médecine, date de la fin du troisième millénaire avant J-C. Elle a été découverte en 1948 dans les ruines de la ville de Nippur<sup>6</sup> et faisait l'état d'une douzaine de remèdes naturels avec une prédominance pour le monde végétal.

Une quarantaine d'autres tablettes, plus récentes, ont été principalement retrouvées dans les ruines de la bibliothèque d'Assurbanipal à Ninive<sup>7</sup> et regroupées dans le *Traité de diagnostics et pronostics*.

Les prescriptions avaient comme objet de répondre aux troubles (i) intestinaux, (ii) dermatologiques et (iii) pulmonaires. Une tablette d'argile sumérienne est présentée à la figure suivante.



Figure 8 – Tablette d'argile sumérienne (écriture cunéiforme<sup>8</sup>)

Source : LANDY.Y, 2013, « Initiation à la connaissance du médicament »

Les papyrus permettent de prendre connaissance des pratiques thérapeutiques à l'époque de Toutankhamon (1634 – 1292 avant J-C.). Le plus connu c'est le papyrus Smith (du nom d'Edwin Smith, égyptologue). La plupart des recettes référencées sont complexes : collyres, potions et infusions *etc.* En comparaison avec l'époque gréco-romaine, près de la moitié des remèdes égyptiens sont d'origine animale ou humaine (*eg.* foie comme remède ophtalmique).

<sup>6</sup> Ville mésopotamienne

<sup>7</sup> Ville iraquienne

<sup>8</sup> Système d'écriture mis en place en basse Mésopotamie entre 3400 et 3200 avant J-C.

Les auteurs grecs ont dominé la pensée médicale et thérapeutique pendant plus de deux millénaires. Vous seront présentés ci-après, les quatre principaux acteurs ayant eu une influence certaine dans l'émergence de la médecine dans l'Antiquité.

Hippocrate (460 – 377 avant J-C.), considéré comme le père de la médecine, est le personnage le plus connu et caractéristique de cette époque. La médecine hippocratique est basée sur l'observation du malade et de ses humeurs. Il introduit l'environnement, l'habitat, la nourriture, les saisons *etc.* dans le diagnostic thérapeutique. Ces observations apportent, selon Hippocrate, une explication rationnelle des maladies impliquant un traitement adéquat.

« Les maladies proviennent soit du régime, soit de l'air que nous inspirons pour vivre ».

Hippocrate

Théophraste (372 – 288 avant J-C.), successeur d'Aristote<sup>9</sup> et spécialisé dans la botanique, est l'auteur de *l'Histoire des plantes* et *Causes des plantes*. On l'associe souvent à la théorie des signatures « *signatura rerum* ». Cette théorie veut que les propriétés physiques (forme, couleur, odeur *etc.*) d'une plante ou une partie de celle-ci évoquent un intérêt thérapeutique. Cette théorie sera reprise plus tard par Paracelse à la Renaissance.

Dioscoride (20 – 90 avant J-C.), successeur de Théophraste, est un médecin et botaniste grec considéré comme le premier pharmacien. Son œuvre a été une source de connaissances des plantes médicinales jusqu'au XVI<sup>ème</sup> siècle. Ses connaissances ont été recueillies sur l'ensemble de l'empire romain et rassemblées dans son ouvrage, *De materia medic.* On y retrouve 500 plantes et 1 600 préparations à base de (i) végétaux, (ii) animaux et (iii) minéraux.

Galien (129 – 200)<sup>10</sup>, considéré comme le « père des pharmaciens », serait l'auteur de 400 à 640 ouvrages recouvrant tous les domaines médicaux dans lesquels il cite de nombreux remèdes dont 473 végétaux. Il affirme l'importance de la théorie issue de l'observation clinique et l'importance de l'expérimentation.

Nous pouvons désormais mettre en avant les piliers de cette époque :

- Hippocrate que l'on peut qualifier de théoricien ;
- Théophraste, l'historien ;
- Dioscoride, le pharmacologue ;
- Galien, l'expérimentateur.

---

<sup>9</sup> Philosophe grec

<sup>10</sup> Médecin grec

Découle de Galien et des auteurs antiques, la notion de galénisme. Le galénisme est donc une doctrine médicale et thérapeutique. L'ère du galénisme a débuté dès le III<sup>ème</sup> siècle avec la traduction de nombreux ouvrages en latin et arabe au début du Moyen Âge.

La popularité pharmaceutique de Galien peut être confondue avec ses prédécesseurs (Théophraste et Dioscoride). Ce concept sera remis en cause, plus tard, par Paracelse à partir du XVI<sup>ème</sup> siècle puis fin XVIII<sup>ème</sup> avec des médecins européens.

### 2.2.1.2 – Moyen Âge et Renaissance

Une rupture s'est observée suite à la chute de l'empire romain en 476. C'est le début d'une nouvelle ère : le Moyen Âge, période s'étendant sur dix siècles précédant la Renaissance.

Comme signalé précédemment, le médicament a évolué grâce à des connaissances issues des divers continents. Les connaissances arabo-perses ont permis d'effectuer la transition entre les connaissances gréco-romaines et les VIII<sup>ème</sup> et XII<sup>ème</sup> siècles. Nous pouvons mettre en avant trois figures emblématiques de cette période présentées ci-après.

Les connaissances d'Al-Kindi<sup>11</sup> (801 – 866) ont participé à cette transition : il propose une augmentation géométrique de l'efficacité des médicaments en fonction de la dose.

Razès (835 – 932) prône l'expérimentation dans le traitement d'une maladie et l'étude de nouveaux traitements sur les animaux. Il a également écrit une encyclopédie (*Continens*) composée de vingt-deux volumes dont le dernier est dédié à la pharmacie. La pharmacie est donc définie comme : « *la connaissance des médicaments, la faculté de différencier la bonne qualité de la mauvaise, d'identifier le pur et le falsifié. Ce savoir n'est pas nécessaire au médecin mais il lui est utilisé ; il est cependant obligatoire pour le pharmacien.* »

Avicenne<sup>12</sup> (980 – 1037), quant à lui, a voulu moderniser les théories gréco-romaines. Il a rédigé une encyclopédie médicale en cinq volumes qui coordonne la doctrine d'Hippocrate et de Galien avec les concepts biologiques d'Aristote et des médecins asiatiques. Le volume II est une liste de 798 médicaments dont (i) 643 végétaux, (ii) 81 d'origine minérale et (iii) 74 d'origine animale.

Grand précurseur, il propose l'expérimentation des médicaments car « *le médicament doit être utilisé avec deux types opposés de malades : car un médicament soigne parfois un malade par ses qualités essentielles, une autre par ses qualités accidentelles.* ».

---

<sup>11</sup> Philosophe

<sup>12</sup> Philosophe, médecin et scientifique persan

C'est à Bagdad, aux VIII<sup>ème</sup> – IX<sup>ème</sup> siècles, qu'apparaissent les sayadila<sup>13</sup>. Ces professionnels se consacraient à la confection et à la délivrance des médicaments. Ils ont été aussitôt soumis à des inspections. Leur activité devait être conforme aux « Grabadins » de Spur ibn Sahl (mort en 865), considérés comme ancêtres des Codex<sup>14</sup>. Plusieurs « Grabadins » sont parus dans le monde arabo-perses suivis de beaucoup plus tard des *Codex medicamentarius* (Revue d'histoire de la pharmacie, 1996). En Occident, la profession d'apothicaire<sup>15</sup> ne s'individualise qu'au XII<sup>ème</sup> siècle et a été accompagnée des premières réglementations européennes dues à Frédéric II Hohenstaufen (1194 – 1250). En 1231, il promulgue les *Constitutions de Melfi* créant principalement un cadre juridique pour la dispensation des médicaments dans son royaume de Sicile.

La France du Moyen Âge compte des apothicaires qui appartiennent à la coopération des épiciers. Le premier statut des apothicaires est promulgué en 1258 par Louis IX (1214 – 1270). En 1484, Charles VIII (1470 – 1498) distingue officiellement les deux corps de métiers ; des communautés d'apothicaires se constituent dans les grandes villes.

Le devenir de la pharmacie et du médicament va prendre un nouveau tournant avec Paracelse (1493 – 1541), médecin suisse. En effet, il tente de rationaliser les prescriptions médiévales et affirme l'importance des doses utilisées : il est donc à l'origine du célèbre paradigme :

« Seule la dose fait le poison ».

Paracelse

Il rejette l'enseignement dogmatique de ces prédécesseurs antiques et arabo-perses estimant que les écrits auront toujours moins de valeurs que « *l'expérience d'un médecin qui pense et qui raisonne* ». Paracelse

### 2.2.1.3 – XVII<sup>ème</sup> et XIX<sup>ème</sup> siècles : de la plante au principe actif

Comme précisé précédemment, l'histoire du médicament est étroitement liée à celle de la chimie. C'est ainsi que le XVII<sup>ème</sup> siècle fut le siècle d'importantes évolutions biologiques et chimiques.

La chimie s'éveille plus précisément au XVII<sup>ème</sup> siècle, se développe au XVIII<sup>ème</sup> pour aboutir à la chimie thérapeutique au XIX<sup>ème</sup> siècle. Les apothicaires sont les précurseurs de cet éveil et du développement de la chimie.

---

<sup>13</sup> Professionnels qui confectionnaient et délivraient des médicaments au VIII<sup>ème</sup> et IX<sup>ème</sup> siècle

<sup>14</sup> Pharmacopée

<sup>15</sup> Précurseurs des pharmaciens

Moyse Charas et Nicolas Lémery, pharmaciens et chimistes, font le bilan des connaissances du XVII<sup>ème</sup> siècle dans leur pharmacopée. Les pharmacopées du XVII<sup>ème</sup> siècle ont eu l'avantage d'intégrer l'ensemble des connaissances antiques jusqu'aux remèdes considérés plus chimiques.

L'implication des apothicaires dans la chimie a favorisé l'évolution de leur profession : la corporation des maîtres apothicaires de Paris est élevée au rang de collège de Pharmacie. La pharmacie reçoit désormais son appellation définitive et une loi (du 21 germinal an XI ou 21 avril 1803) vient décrire les conditions d'exercice de la pharmacie française et crée ainsi trois écoles (Paris, Montpellier et Strasbourg). La fin du XVIII<sup>ème</sup> se caractérise par la distinction entre la pharmacie et la chimie avec notamment le développement de la chimie minérale et de synthèse ; la référence française étant Lavoisier (1743 – 1794).

Les premiers composés chimiques anthropiques peuvent être classés en trois grandes catégories : les acides, les substances alcalines et les gaz. Cependant, les premiers médicaments de synthèse étaient des gaz : le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) et le monoxyde d'azote (NO). Nous devons cette découverte à Joseph Priestley (1733 – 1804), pasteur et chimiste anglais. Acteur important de la chimie pneumatique, il a décrit ses observations et découvertes en 1776 dans le volume I d'*Experiments and Observations on Different Kinds of Air*. Soixante-dix ans après sa découverte, le N<sub>2</sub>O devient le premier anesthésiant général. Néanmoins, le NO devra attendre 1985 pour être défini comme médiateur endogène vasodilatateur et pour être utilisé comme vasoconstricteur dans les hôpitaux.

La purification des végétaux, la synthèse organique ainsi que les premières études expérimentales ont abouti au médicament moderne au XIX<sup>ème</sup> siècle. Ces avancées répondent à la remise en cause des pratiques thérapeutiques antiques par des médecins comme Maximilian Stoll à Vienne et Xavier Bichat à Paris.

Au XVI<sup>ème</sup> siècle, Paracelse prônait l'extraction « *de l'âme des végétaux* ». En parallèle des évolutions de la chimie et du médicament, l'expérimentation de leurs effets grandissait.

Pour cela, des pharmaciens allemands et français du XIX<sup>ème</sup> siècle ont purifié les Principes Actifs (PA) des plantes médicinales antiques. Par exemple, nous comptons parmi ces PA, (i) la morphine (1805), extraite de l'opium par Frédéric Sertürner (1783 – 1871) et (ii) la codéine (1832), également extraite de l'opium par Pierre-Jean Robiquet (1780 – 1840).

La chimie pharmaceutique s'est donc développée à partir de la synthèse de petites molécules et a débuté en 1776 avec la synthèse du N<sub>2</sub>O. La pharmaceutique expérimentale s'est étendue avec une forte mobilisation française et allemande.

#### 2.2.1.4 – XIX<sup>ème</sup> siècle à nos jours : le médicament, objet industriel

Cette période est marquée par l'arrivée de l'industrie pour la production de médicaments. L'industrie pharmaceutique est née de l'industrie des colorants et dans les arrières boutiques des pharmacies du XIX<sup>ème</sup> siècle.

Le médicament devient donc un objet industriel et non plus scientifique. Cette industrialisation a eu comme conséquence principale une transformation fondamentale de la nature des agents thérapeutiques. Les façons de les concevoir, de les produire, d'en évaluer les effets et de les commercialiser ont également évolué.

L'arrivée de l'industrie pour la pharmaceutique a apporté un changement dans la préparation thérapeutique : elle sera désormais produite en entité standard, en masse et sera facilement transportable. Cette avancée a souvent été associée au contexte de la seconde révolution industrielle (1870 – 1913) en particulier avec l'entrée sur le marché du médicament des grandes industries chimiques. Cette modernisation est aussi une « molé-cularisation » du médicament. En effet, nous sommes désormais dans la quête de médicaments homogènes, contrôlés, agissant de façon spécifique *etc.* (Gaudillière, 2007). A partir de 1970, c'est une approche génétique des pathologies humaines qui est abordée dans l'objectif de trouver des traitements plus exclusifs. De plus, les progrès scientifiques et technologiques accélèrent la découverte et la mise au point de produits pharmaceutiques plus efficaces et aux effets secondaires réduits.

Désormais, les médicaments du futur s'appuient sur la thérapie (i) génique, (ii) cellulaire, (iii) les organes bioartificiels, (iv) la nanomédecine *etc.*

#### 2.2.1.4 – Bilan

Chaque époque a apporté des évolutions aboutissant à la naissance de la pharmacologie<sup>16</sup>. Cette nouvelle science se nourrit de la thérapeutique empirique et des drogues traditionnelles (*eg.* extrait de pavot). La figure suivante présente les hommes et périodes clés de l'histoire du médicament.

---

<sup>16</sup> Branche des sciences médicales qui étudie les propriétés chimiques des médicaments et leur classification

## Historique du médicament



Figure 9 – Bilan historique du médicament

Cette discipline s'est adaptée aux époques ainsi qu'aux demandes sociétales en matière de santé. L'industrialisation de cette science a vu le jour au XX<sup>ème</sup> siècle avec comme conséquence première, la mise sur le marché de nombreuses molécules de synthèse puis dans un second temps, de substances biologiques fabriquées à l'aide des biotechnologies<sup>17</sup> laissant donc place aux risques médicamenteux.

## 2.2.2 – Définition et composition actuelle du médicament

Le médicament a évolué au cours des millénaires. Il a eu différentes origines : végétales, animales, chimie de synthèse, biotechnologies *etc.* pour devenir un objet scientifique encadré juridiquement.

### 2.2.2.1 – Définition juridique

L'article L5111-1 (du 27 février 2007) du Code de la Santé Publique donne la définition actuelle d'un médicament. Il est donc défini comme : « *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.* »

Cette définition nationale est l'adaptation d'une définition européenne instaurée par la directive 2001/83/CE<sup>18</sup> du 6 novembre 2001. Cette directive a été modifiée par la directive 2004/27/CE<sup>19</sup> du 31 mars 2004. Comme développé en 2.2, la notion de médicament s'accompagne d'une longue histoire mais de quoi sont composés les médicaments de notre quotidien ?

### 2.2.2.2 – Constituants du médicament

Un médicament est composé d'un PA et d'excipients. Il est réalisé à l'aide d'une technologie. La figure suivante permet de résumer ces informations.

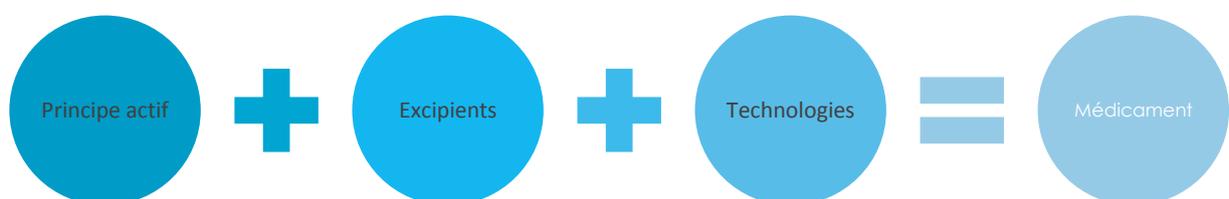


Figure 10 – Composition actuelle d'un médicament

<sup>17</sup> Toutes les applications de la science et de la technologie à des organismes vivants ou à leurs composantes, produits ou modélisations dans le but de modifier des matériaux, vivants ou inertes, à des fins de production de connaissances, de biens ou de services (OCDE, 2005)

<sup>18</sup> Directive Instaurant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

<sup>19</sup> Directive modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

Le PA est la molécule active offrant à ce produit de santé ces « *propriétés curatives ou préventives* » (Code de la Santé Publique, Article L5111-1). L'excipient est aussi appelé (i) substance auxiliaire, (ii) véhicule et (iii) adjuvant. Ces rôles sont nombreux car il (i) facilite l'administration des principes actifs, (ii) améliore l'efficacité des principes actifs et (iii) assure la stabilité et la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée. Il doit être inerte vis-à-vis du (i) PA, des (ii) matériaux de conditionnement et (iii) de l'organisme. Le terme « *technologies* » correspond à tout ce qui est mis en œuvre pour obtenir le médicament et sa forme. Plusieurs formes galéniques sont possibles et correspondent à une voie d'administration. Plusieurs voies d'administration sont possibles comme par exemple : (i) la voie orale, (ii) la voie cutanée, (iii) la voie intramusculaire, (iv) la voie pulmonaire *etc.* L'essentiel est de trouver la forme galénique qui permet la meilleure biodisponibilité<sup>20</sup> du PA. Les formes galéniques retrouvées pour la voie orale, par exemple, sont (i) des gélules, (ii) des comprimés, (iii) des capsules molles *etc.* Comment sont mis au point ces produits de santé ?

### 2.2.3 – Développement et cycle de vie

Pour mettre en place ces produits à objectif thérapeutique, des années sont nécessaires. La figure suivante présente les différentes étapes pour aboutir à une molécule aux « *propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales* ». (Code de la Santé Publique, Article L5111-1)

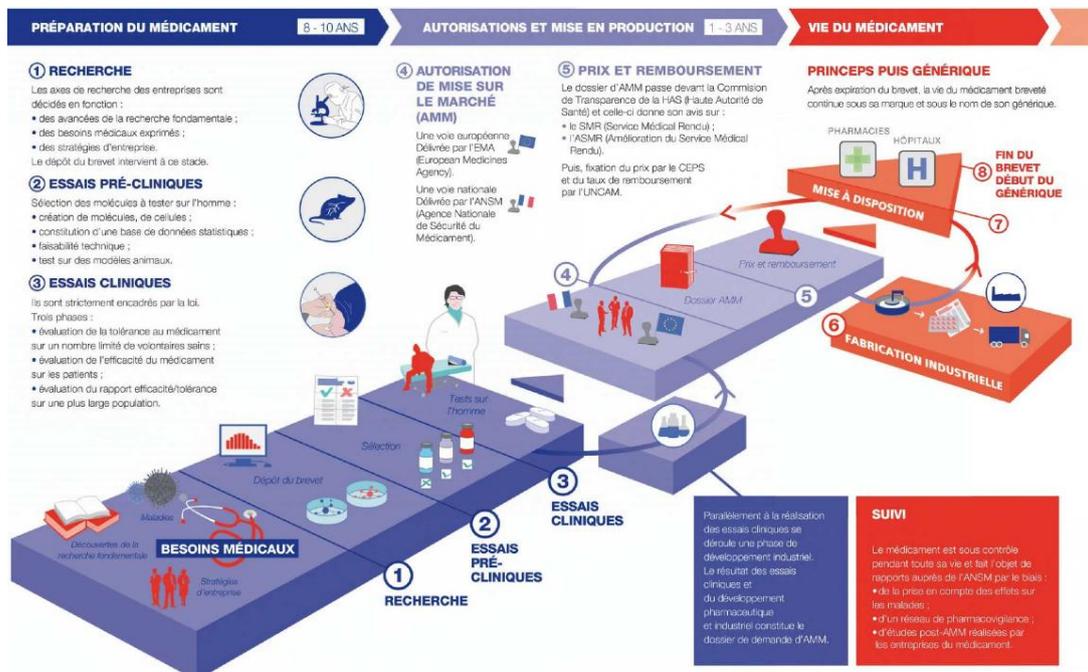


Figure 11 – Développement et cycle de vie d'un médicament

Source : LEEM

<sup>20</sup> Quantité et vitesse de principe actif capable d'induire un effet, atteindre la circulation sanguine

Le développement d'un médicament peut se diviser en trois phases qui sont (i) la préparation du médicament, c'est-à-dire, toutes les recherches et les essais cliniques nécessaires pour obtenir toutes les connaissances sur la molécule, (ii) l'autorisation et la mise en production avec la demande d'un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et (iii) la vie du médicament aussi appelé « cycle de vie » qui inclut la production et la mise à disposition des médicaments.

Pour cet écrit, nous nous concentrons sur le cycle de vie du médicament et plus particulièrement l'étape 6 de la figure 10.

### **2.2.2.3 – Enjeux liés aux médicaments**

Il est essentiel de préciser qu'au regard des propriétés des médicaments (curative et préventive), de leur mode d'action et malgré les années de développement ainsi que les connaissances acquises sur la molécule active, le médicament est porteur d'enjeux sanitaires importants pouvant menacer directement la sécurité du patient.

## **2.3 – Mieux contrôler la qualité des médicaments : une question de santé**

Selon la norme ISO 9000:2015, la qualité est l'« *aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences* ». Dès lors que ces exigences et objectifs ne sont pas respectés nous pouvons parler de « non qualité ». Actuellement, la qualité d'un médicament est décrite dans son AMM.

### **2.3.1 – Exemples de non gestion de la qualité**

La non qualité des produits de santé peut avoir des conséquences irréversibles sur l'humain et sur l'entreprise. En voici quelques exemples (liste non exhaustive) qui permettent d'illustrer les évolutions de la réglementation et les divers impacts de la non qualité des médicaments.

#### **2.3.1.1 – Désastre de Massengill (1937)**

En 1937, aux États-Unis, l'état du Tennessee fait face à une épidémie d'infections streptococciques. La sulfanilamide<sup>21</sup> en comprimés ou en poudre, était le remède le plus efficace. Un représentant de la société pharmaceutique S.E. Massengill Co. suggéra de changer la forme galénique du médicament pour en augmenter ses ventes. Le médicament ne serait plus sous forme de comprimé ou de poudre mais sous forme liquide (Ballentine, 1981).

---

<sup>21</sup> Antibactérien agissant par inhibition d'une enzyme bactérienne

Après plusieurs essais, le chimiste de la société détermina que la sulfanilamide était soluble dans l'éthylène glycol. Le laboratoire de contrôle de qualité a vérifié que l'apparence et le goût étaient acceptables. C'est sur ces critères que l'« *élixir de sulfanilamide* » a été envoyé sur l'ensemble du territoire américain. L'innocuité du médicament n'a pas été testée car ce n'était pas obligatoire à l'époque.

Bilan : cent huit morts. En effet, l'éthylène glycol n'est pas sans effet néfastes sur la santé humaine. Le tableau suivant présente brièvement les données connues sur les toxicités aigüe et chronique de cette substance.

**Tableau 3 – Toxicités aigüe et chronique de l'éthylène glycol**

Source : INRS, fiche toxicologique n°25, septembre 2016

Toxicité aigüe	Toxicité chronique
Troubles digestifs, dépression du système nerveux central, acidose métabolique, convulsions et atteinte rénale	Dépression du système nerveux central, hyperlymphocytose <sup>22</sup>

### 2.3.1.2 – Contamination au phénobarbital (1941)

En 1941, l'entreprise Winthrop Chemicals a mis sur le marché des comprimés de sulfathiazole contaminés par du phénobarbital<sup>23</sup>. Cela a entraîné des centaines de décès et de victimes.

L'enquête de la FDA sur la production de sulfathiazole de Winthrop, a révélé de nombreuses déficiences de contrôle dans la production et de graves irrégularités dans la tentative de l'entreprise de rappeler les comprimés contaminés (Swann, 1999).

### 2.3.1.3 – Tylenol (1982)

Le tylenol est un médicament présenté sous forme de comprimés pour lutter contre les douleurs musculaires et les courbatures et commercialisé par Johnson and Johnson. En 1982, les comprimés ont été empoisonnés au cyanure puis replacés dans plusieurs boîtes. Ces boîtes ont été présentées dans les pharmacies de Chicago. Les sept victimes étaient mortes sur le coup après avoir avalé un comprimé. Suite à ces événements, 31 millions de boîtes ont été rappelées.

Cet empoisonnement a provoqué une panique aux États-Unis et a entraîné une chute de 35 % des ventes de ce produit.

<sup>22</sup> Nombre élevé de lymphocytes

<sup>23</sup> Traitement de certaines convulsions et troubles du sommeil

### 2.3.1.4 – Héparine contaminée (2008)

En 2008, onze pays, dont la France, ont utilisé de l'héparine fabriquée avec des Matières Premières (MP) contaminées par un produit toxique : la chondroïtine persulfatée. En retirant ce médicament du marché, une problématique se pose : l'approvisionnement. En effet, l'héparine, étant un anticoagulant, le besoin est mondial et important. La Chine est au centre de cette contamination planétaire car c'est le principal pays exportateur de matières premières. L'héparine contaminée a fait 800 victimes dont 80 décès.

### 2.3.1.5 – Bilan

Il est possible d'effectuer un bilan de ces événements historiques. L'ensemble des conclusions est présenté à l'aide de la figure suivante.

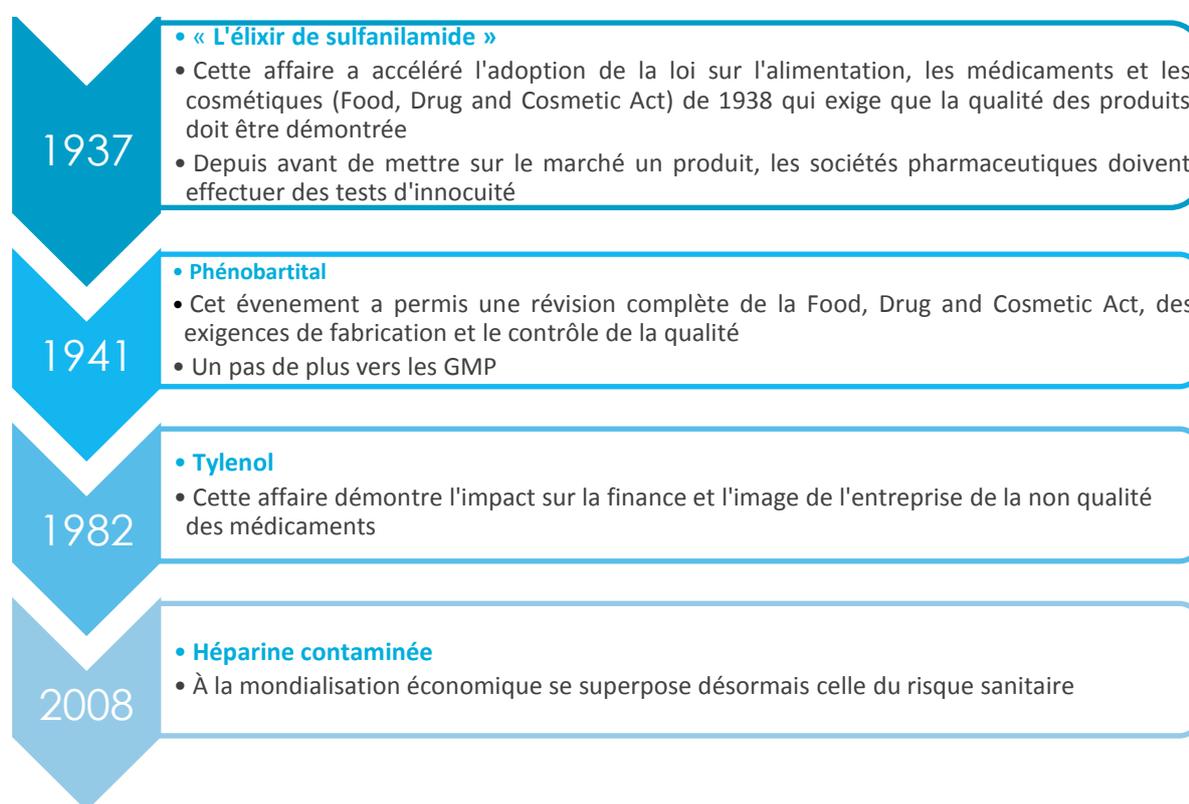


Figure 12 – Bilan des événements liés à la non qualité des produits de santé

Grâce à ces faits historiques nous pouvons définir des termes clés en lien avec la non qualité des médicaments. Ces mots sont représentés à l'aide de la figure suivante.



Figure 13 – Mots clés liés à la non qualité dans les industries pharmaceutiques

On retrouve parmi ces mots clés, les BPF, les contrôles *etc.* L'ensemble de ces mots clés sont des éléments applicables et à prendre en compte lors de la fabrication industrielle des médicaments.

### 2.3.2 – La fabrication industrielle

Comme démontré au 2.1.2.3 et grâce à l'ensemble des exemples du 2.1.3, la fabrication industrielle des médicaments est un point névralgique dans leur cycle de vie.

Pour illustrer ces propos, il est important d'accompagner ce développement d'un exemple de procédé de fabrication pharmaceutique. Le process qui vous sera présenté est celui du protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) mis en œuvre par l'entreprise Air Liquide<sup>24</sup>. Les différentes étapes nécessaires pour produire du N<sub>2</sub>O sont présentées à l'aide de la figure suivante.

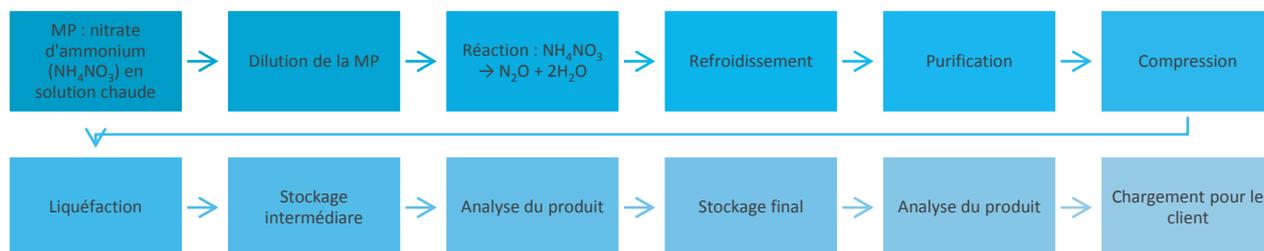


Figure 14 – Procédé de fabrication du N<sub>2</sub>O par Air Liquide

Source : Air Liquide©

Lors de la fabrication, les enjeux de ces produits de santé sont directement liés à leur qualité, la qualité des MP *etc.* En effet, les processus de fabrication peuvent être exposés à des dangers (i) physiques, (ii) chimiques et/ou (iii) biologiques pouvant altérer la qualité du produit. Le procédé de fabrication du N<sub>2</sub>O, présenté en figure 14, compte de nombreuses étapes. Au plus le nombre d'étapes se multiplie, au plus l'exposition aux dangers grandit. La fabrication est donc un point essentiel que les industriels doivent maîtriser et assurer tout le long du process. On parle donc désormais de management du risque.

<sup>24</sup> Leader mondial sur les marchés du gaz, technologies et dans les services des industries de santé

## **PARTIE 3 – RÉFÉRENTIELS ET GUIDES EN VIGUEUR APPLICABLES POUR LE MANAGEMENT DES RISQUES**

Il existe de nombreuses normes, de nombreux référentiels *etc.* concernant le management des risques. Ces derniers se déclinent souvent dans le domaine de la sécurité (Motet, 2009). Deux outils « génériques » se démarquent et peuvent être mis en avant pour accompagner une entreprise dans le management de ses risques. Ces deux outils sont développés ci-après.

### **3.1 – Référentiels génériques de management des risques**

#### **3.1.1 – L'ISO 31 000 : 2009**

Cette norme internationale peut être appliquée par tout public, toute entreprise publique ou privée, toute collectivité, toute association *etc.* Elle peut donc être utilisée par tout type d'organisme sans distinction de taille, d'activité ou de secteur. Par conséquent, l'ISO 31 000 n'est pas spécifique à une industrie ou un secteur donné.

Elle déploie des principes, un cadre et des lignes directrices pour gérer toute forme de risque. Ses principes sont au nombre de onze et selon eux, le management des risques permet (Reding *et al.* 2013) :

- De créer de la valeur ;
- Fait partie intégrante des processus des organisations ;
- Est un élément de la prise de décision ;
- Traite explicitement de l'incertitude ;
- Est systématique, structuré et en temps utile ;
- S'appuie sur la meilleure information disponible ;
- Est adapté ;
- Tient compte des facteurs humains et culturels ;
- Est transparent et participatif ;
- Est dynamique, itératif et réactif au changement ;
- Facilite l'amélioration continue de l'organisation.

Au regard des principes émis ci-dessus, l'ISO 31 000 n'a donc pas pour but d'uniformiser les pratiques, mais d'harmoniser les démarches en termes de principes et de processus. De plus, cette norme ne précise pas de moyens opérationnels de mise en œuvre : elle suggère de bonnes questions pour aborder le sujet complexe de la gestion des risques et non de bonnes pratiques pour y répondre.

L'approche générique de management des risques reprend les activités classiques d'appréciation des risques qui sont (i) l'identification, (ii) l'analyse, (iii) l'évaluation de la criticité et (iv) leur traitement. La norme les complète par trois autres activités qui sont (i) l'établissement du contexte, (ii) la communication et la concertation et (iii) la surveillance et la revue des risques.

Le management du risque prend alors toute sa place au sein d'un organisme car les différents processus d'une entreprise sont tous concernés par le risque. L'ISO 31 000 aide les entreprises à structurer et déployer leur approche « risque ».

### **3.1.2 – COSO 2**

Le Committee of Sponsoring Organizations of the treadway Commission (COSO) est une initiative commune de cinq organisations privées créées en 1992.

Le COSO 2 aussi appelé « Enterprise Risk Management Framework » est un cadre de référence pour aider les entreprises à (i) identifier, (ii) évaluer et (iii) gérer efficacement les risques pour qu'elles atteignent leurs objectifs (i) stratégiques, (ii) opérationnels, (iii) de reporting financier et (iv) de conformité aux exigences réglementaires (Reding *et al.* 2013). Il est en vigueur depuis 2004.

Le dispositif de management des risques, selon le COSO 2, comprend huit éléments présentés ci-après. Seront également identifiés, les facteurs internes et externes influençant ces huit éléments.



**Figure 15 – Les huit éléments du COSO 2 et ses facteurs d'influence**

Ce référentiel préconise quatre différents types de traitement des risques qui sont (i) l'évitement (cesser l'activité à l'origine du risque), (ii) la réduction (prendre des mesures afin de réduire la probabilité ou la gravité ou les deux), (iii) le partage (diminuer la probabilité ou la gravité d'un risque en transférant ou en partageant le risque) et (iv) l'acceptation du risque. La mise en place d'activités de contrôle, c'est-à-dire, vérifier que les traitements des risques ont été mis en place est indispensable (Reding *et al.* 2013).

La dynamique et la philosophie du COSO peuvent être illustrées de façon cubique. La première face regroupe les huit éléments de la figure 15, la deuxième les quatre objectifs d'une entreprise et la troisième les différentes échelles. Cette représentation est présentée à la figure suivante.

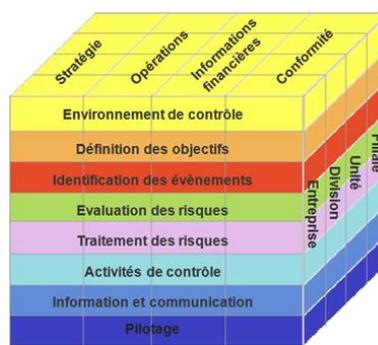


Figure 16 – Dynamique et philosophie du COSO 2

Source : BPMS.info

Comme le montre la figure 16, ce référentiel doit être déployé à tous les niveaux : du site de l'entreprise à la filiale car ces derniers sont sujets à l'atteinte des mêmes objectifs.

### **3.1.3 – L'industrie pharmaceutique vis-à-vis de ces référentiels**

Au regard du poids économique de l'industrie pharmaceutique (*cf* 2.1) et des enjeux qu'elle entraîne (juridique, humain, sanitaire et commercial), il est nécessaire que l'industrie pharmaceutique manage ses risques pour assurer sa pérennité. Néanmoins, suite aux démonstrations précédentes, un des principaux risques inhérent à ce type d'activité est le risque qualité produit.

Comme démontré en 2.3, les impacts de la non qualité sont sanitaires, financiers *etc.* (*cf* figure 13) et mettent en difficulté l'entreprise à atteindre ses objectifs stratégiques, opérationnels *etc.* Les référentiels présentés ci-dessus, permettent l'atteinte de ces objectifs. Néanmoins, le risque qualité n'est pas spécifiquement traité et aucun de ces deux référentiels ne précisent ni les moyens opérationnels ni les bonnes pratiques à mettre en œuvre pour en limiter les conséquences et protéger le patient. C'est pour cela que l'industrie pharmaceutique est sujette à un guide spécifique : les BPF.

## 3.2 – Le cas particulier de l'industrie pharmaceutique

Pour garantir la qualité du médicament, il est nécessaire de fixer des règles détaillées concernant les inspections (par les autorités compétentes) et certaines obligations du fabricant.

La directive 2003/94/CE définit les BPF comme étant « *l'élément de l'assurance qualité 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.* »

Les BPF sont donc un élément de l'assurance qualité des médicaments. Il est important de s'intéresser à ce référentiel, ses évolutions, ses exigences *etc.* pour comprendre en quoi son application permet de gérer et maîtriser les risques lors de la fabrication de médicaments.

### 3.2.1 – Généralités sur les BPF

#### 3.2.1.1 – Historique

A la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) souhaite harmoniser les pratiques de fabrication des médicaments à l'échelle mondiale. Pour cela, elle demande la création d'un texte regroupant l'ensemble des directives relatives à la production des produits de santé. Plusieurs dates clés ont suivi cette volonté d'harmonisation. Elles sont présentées à l'aide du tableau suivant.

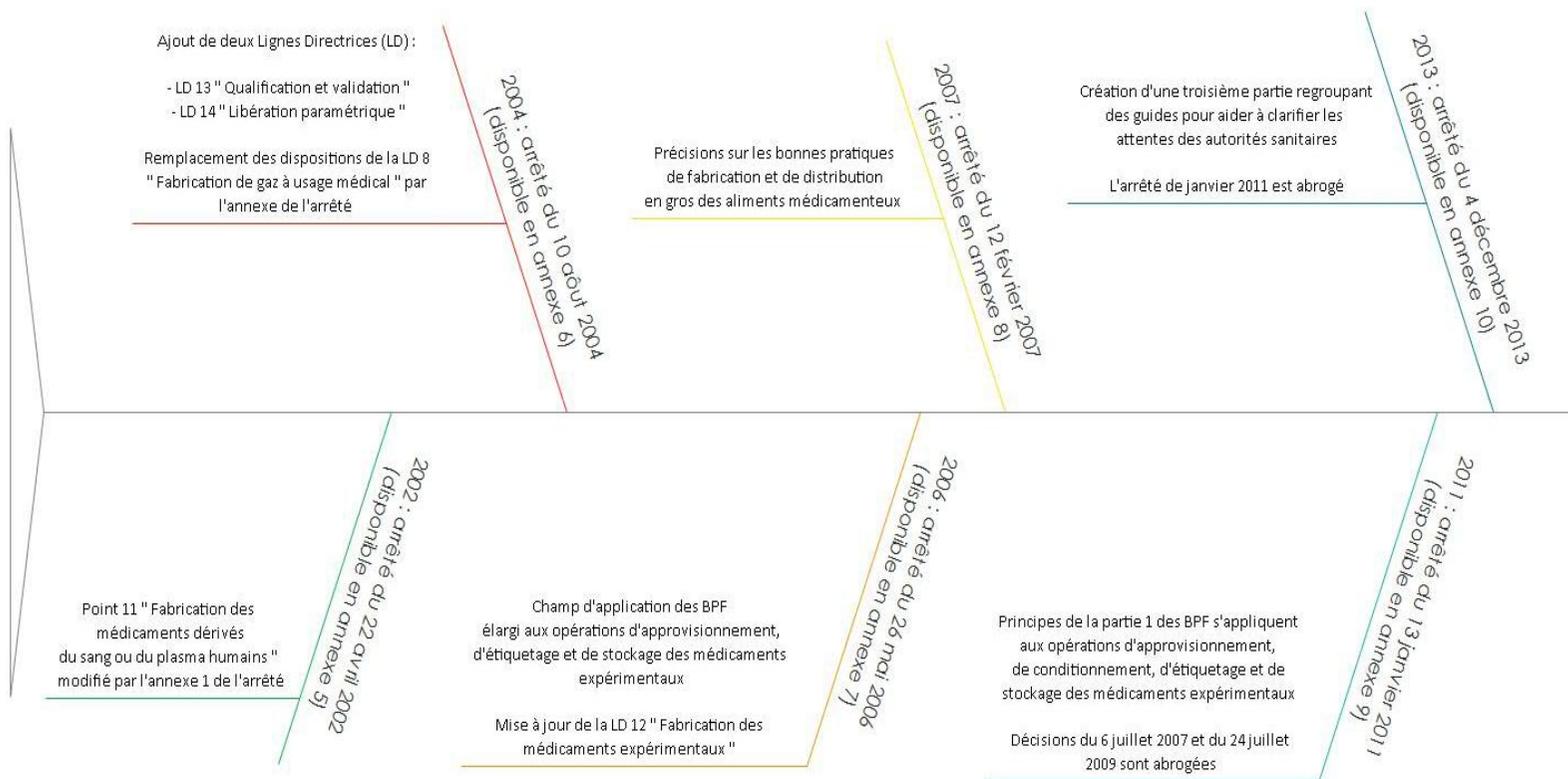
Tableau 4 – Historique lié aux BPF (1/2)

Dates	Éléments associés
1963	FDA établit les GMP
1978	Première édition française. Certains industriels auraient préféré qu'on les nomme « Pratiques de Bonne Fabrication » (PBF) pour une meilleure fidélité aux GMP dont elles sont la traduction.
1985	2 <sup>ème</sup> édition française car la mise en application de la première édition présentait des imprécisions (Prevost, 2016). Cette deuxième édition est nommée « Les bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques » et l'arrêté du 1 <sup>er</sup> octobre 1985 (disponible en annexe 1) mentionne des recommandations vis-à-vis de l'application des BPF.
1989	Travail en commun des douze membres de la Communauté européenne pour établir un guide européen. Cela a abouti à un premier guide européen (Rousseaux, 2012).

**Tableau 4 – Historique lié aux BPF (2/2)**

Dates	Éléments associés
1992	Lors des deux premières éditions le contenu était intégralement d'origine française. C'est à partir de la troisième édition que les BPF tiennent en compte des dispositions du référentiel européen. (Rousseaux, 2012). Cette troisième édition française est parue en 1992. C'est l'arrêté du 20 janvier 1992 (disponible en annexe 2) qui précise la mise à jour du référentiel et les acteurs en charge de l'exécution sur le terrain du référentiel (le directeur de la pharmacie). De plus, c'est également en 1992 qu'un deuxième guide européen sort en réponse à la directive 91/356/CEE établissant les principes et lignes directrices de BPF pour les médicaments à usage humain.
1993	Mise en place de la 2 <sup>ème</sup> version française de ce guide européen et l'arrêté du 7 décembre 1992 (disponible en annexe 3) précise l'apparition d'une nouvelle version des BPF et les acteurs en charge de l'exécution sur le terrain du référentiel (le directeur de la pharmacie).
1995	Nouvelle version suite à l'arrêté du 10 mai 1995 (disponible en annexe 4) précise qu'une nouvelle version des BPF et les acteurs en charge de l'exécution sur le terrain du référentiel (directeur général de la santé et le directeur général de l'agence du médicament). Ce référentiel sera ensuite modifié régulièrement.

Depuis, ce référentiel a fait l'objet de sept modifications : en 2002, 2004, 2006, 2007, 2011, 2013 et 2015. La dernière version parue, et actuellement en vigueur, date de 2015 et est référencée : n°2015/12 bis. La figure suivante met en évidence les modifications apportées par chaque nouvelle version et les arrêtés correspondants.



### BPF 2015/12 bis

Principes de la partie 1 des BPF s'appliquent aux opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage des médicaments expérimentaux

La partie 3 est maintenue

Décision du 4 décembre 2013 est abrogée



Figure 17 – Évolutions du référentiel des BPF

Comme le montre la figure 17, c'est un guide en perpétuelle évolution qui a fait l'objet de sept modifications en treize ans. Néanmoins, pourquoi avoir mis en place un tel référentiel ? A quels enjeux répondent les BPF ?

### **3.2.2 – Pour répondre à quels enjeux ?**

Les procédés de fabrication sont exposés à des risques qualité dont le principal enjeu est sanitaire. Y résultent des enjeux européens et internationaux présentés ci-après.

#### **3.2.2.1 – Enjeux européens**

La directive 91/356/CEE<sup>25</sup> a été le résultat d'une reconnaissance mutuelle des inspections entre les états européens à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1992. Avoir un guide commun comme référentiel pour la qualité des médicaments en faisait partie. Cette mutualisation a été également favorisée par la mise en œuvre de la procédure pour la délivrance des AMM et l'introduction sur le marché européen de médicaments fabriqués en dehors de l'Espace Économique Européen (EEE). De plus en plus les industriels ont mis en place des procédés de fabrication complexes et se sont appuyés sur des matières premières importées de l'EEE ou de l'extérieur.

Plusieurs réponses ont été apportées face à ces faits. On retrouve (i) la certification d'une personne qualifiée pour libérer les lots, (ii) l'inspection des établissements et (iii) la compilation des procédures européennes qui doit permettre aux acteurs de travailler selon les mêmes procédures. Or, les échanges peuvent être externes à l'EEE. Quels peuvent être les enjeux à l'échelle internationale ?

#### **3.2.2.2 – Enjeux internationaux**

La mondialisation a conduit les industriels à délocaliser leurs achats de matières premières et certaines de leurs fabrications de médicaments (AFSSAPS, 2011). Pour y répondre, des outils ont été mis en place : on compte (i) la rédaction de référentiels par l'ICH tels que les référentiels Q7 « *Bonnes pratiques de fabrication pour la fabrication des substances actives pharmaceutiques* », Q9 « *Management du risque qualité* » et Q10 « *Système de Qualité Pharmaceutique* » et (ii) la mise en place de la notion de gestion des risques.

Au niveau des BPF, les référentiels ICH cités précédemment se traduisent par (i) l'intégration de l'ICH Q7 en tant que référentiel BPF pour les substances actives utilisées dans les médicaments, (ii) l'intégration des principes de l'ICH Q9 dans la première partie des BPF ainsi que la publication de ce texte dans la troisième partie du guide et (iii) l'intégration de l'ICH Q10 dans la première partie des BPF.

---

<sup>25</sup> Directive abrogée par la directive 2003/94/CEE

Ce référentiel évolue et répond à des enjeux à différentes échelles. Comment pouvons-nous décrire ce référentiel ?

### 3.2.3 – De quoi s’agit-il ?

En France, les BPF constituent le référentiel qualité applicable par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) lors des inspections.

Nous pouvons définir ce référentiel comme étant des séries de prescriptions s’appliquant à toutes les étapes de fabrication du produit. La fabrication inclut (i) la validation du procédé, (ii) la formation du personnel, (iii) les moyens disponibles, (iv) la documentation complète et adaptée, (v) les relevés systématiques, (vi) les dossiers de fabrication constitués, (vii) la distribution maîtrisée des médicaments et (viii) le traitement des réclamations et/ou rappels de médicaments.

L’ensemble de ces prescriptions permet d’atteindre les obligations de résultats et de moyens émis par la définition des BPF (cf 2.2.3). En effet, en termes de résultats, l’industriel doit garantir la conformité à l’AMM des médicaments et s’assurer de la qualité du médicament fabriqué. Pour y parvenir, des moyens sont nécessaires et permettent de suivre les normes de fabrication et de contrôles. Comment est construit ce guide ?

### 3.2.4 – Construction du référentiel BPF 2015/12 bis

La dernière version du référentiel est construite en trois parties séparant distinctement les **médicaments** à usage humain et **les substances actives** utilisées comme **matières premières** dans les médicaments.

#### **3.2.4.1 – Définitions**

Les BPF n°2015/12 bis donnent les définitions suivantes des trois termes clés mis en évidence en gras ci-dessus :

- « *Médicament : forme pharmaceutique dans son conditionnement définitif pour la mise sur le marché.* » ;
- « *Substances actives : toute substance ou mélange de substances destinés à être utilisés pour la fabrication d’un médicament et qui, lorsqu’ils sont utilisés dans la production d’un médicament, devient un principe actif du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, le traitement, l’atténuation ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps.* » ;

- « Matière première de départ de la substance active : matière première, intermédiaire, ou substance active utilisé pour la production d'une substance active et incorporé en tant que fragment structural significatif dans la structure de la substance active. Une matière première de départ d'une substance active peut être un produit du commerce, une matière achetée chez un ou plusieurs fournisseurs sous contrat ou accord commercial, ou produite en interne. Les matières premières de départ de la substance active ont normalement des propriétés chimiques et une structure définies. ».

Au regard des définitions émises dans le référentiel des BPF, nous constatons que ces trois éléments sont différents mais pas indépendants. En effet, une relation d'ordre chronologique peut être mise en évidence. Elle est représentée à l'aide de la figure suivante.



Figure 18 – Relation entre les matières premières, les substances actives et les médicaments

La matière première de départ de la substance active est utilisée pour la production de cette dernière qui est elle-même utilisée pour la production du PA du médicament. Les productions de ces trois produits sont concernées par les BPF. Néanmoins, les exigences qui leur seront imputées sont différentes. Le guide est donc divisé en deux parties pour mieux comprendre leur spécificité.

#### 3.2.4.2 – Première partie du guide

La première partie de ce référentiel est intitulée « *Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain* » comporte neuf chapitres ayant l'objectif de « *fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'AMM [...] et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à la sécurité, qualité ou efficacité insuffisante.* » (Extrait des BPF Partie 1, Chapitre 1, « *Principes* »). Un paragraphe intitulé « *Principes* » permet d'introduire ceux définis dans la directive 2003/94/CE.

#### 3.2.4.3 – Deuxième partie du guide

La deuxième partie est consacrée aux substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments. Elle compte dix-neuf chapitres et permet « *la fabrication des substances actives sous un système approprié de management de la qualité [...] s'assurer que les substances actives sont conformes aux exigences de qualité et de pureté qu'elles prétendent ou sont censées avoir.* » (Extrait des BPF Partie 2, alinéa 1.1). Elle a été établie sur la base de l'ICH Q7. Cette section est applicable aux médicaments humains et vétérinaires.

### 3.2.4.4 – Troisième partie du guide

Une troisième partie, ajoutée en 2013 (*cf* figure 17), regroupe l'ICH Q9, l'ICH Q10 ainsi que les exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot.

En quelques mots, l'ICH Q9 met en avant le processus général de la gestion du risque et des outils de gestion de la qualité (*cf* tableau 1) pour le développement, la fabrication, la distribution, l'inspection et la revue des processus tout au long du cycle de vie des produits. Il a pour objectif de formaliser une approche systématique du management du risque qualité. Il sert de base et complète les pratiques qualité, exigences, normes *etc.* existantes dans l'environnement réglementaire de l'industrie pharmaceutique. Cet ensemble favorise la prise de décisions plus efficaces et plus cohérentes au regard de la qualité des matières et des médicaments tout au long du cycle de vie du produit aussi bien par le corps réglementaire qu'industriel (Rabaud, 2008).

En revanche, l'ICH Q10 décrit un modèle de système de management de la qualité pour l'industrie pharmaceutique. Les fondements de cette directive sont (i) les exigences BPF, (ii) l'ICH Q7 et (iii) les normes ISO dédiées au management des systèmes qualité.

Nous distinguons trois principaux objectifs de cette directive visant tous à compléter ou renforcer les exigences des BPF émises dans les deux premières parties. Ces objectifs sont :

- Assurer la réalisation du produit, c'est-à-dire, maintenir le système capable d'assurer la mise à disposition de produit de qualité ;
- Établir et maintenir une phase de maîtrise en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits ;
- Faciliter l'amélioration continue pour le procédé et le produit.

La figure suivante permet de visualiser l'architecture de ce guide et les relations qui peuvent exister entre divers guides de l'ICH.

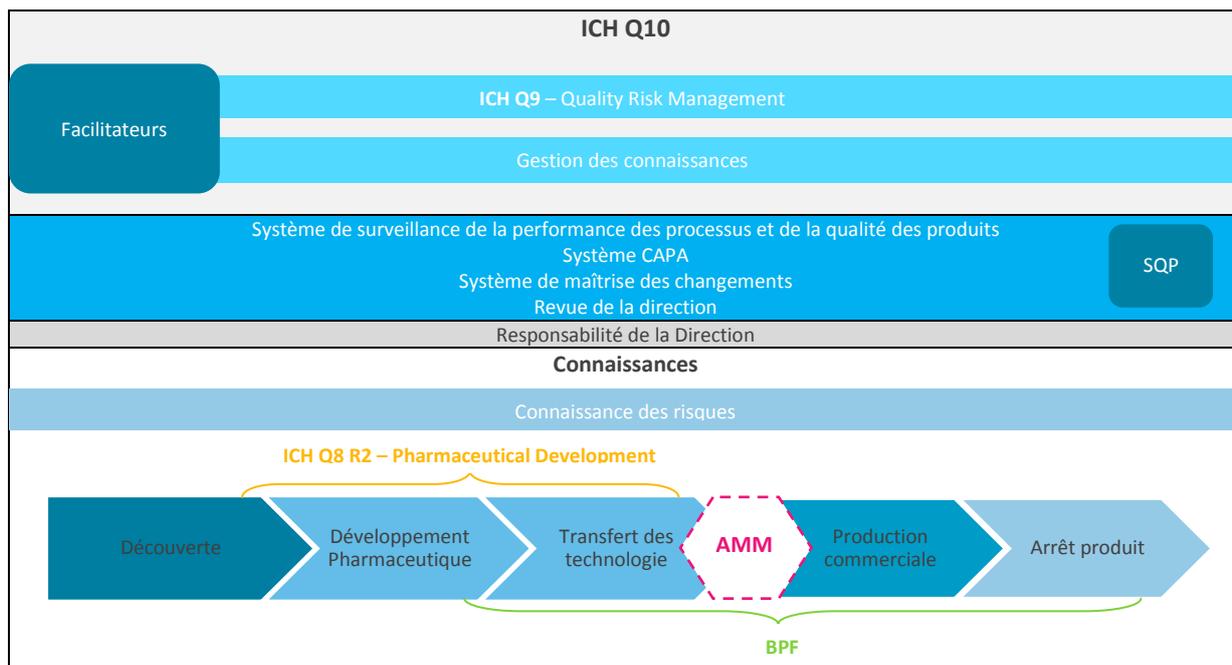


Figure 19 – Principales caractéristiques du modèle de l'ICH Q10

Source : Annexe 2 de l'ICH Q10

Ces textes tendent à replacer les BPF dans un système qualité plus large, c'est-à-dire, en intégrant la notion de qualité du médicament dès sa conception. Ceci se rapporte à la notion de Quality by Design (QbD) portée par l'ICH Q8 R2. Ce même guide définit le QbD comme étant : « *une approche systématique du développement qui commence avec des objectifs prédéfinis et souligne la nécessité de comprendre le produit et de maîtriser les procédés, basée sur une science solide et la gestion du risque qualité.* »

Les exigences internationales pour la certification d'un lot précisent le contenu souhaité du certificat de lot qui se décline en dix-sept points. Il est également précisé que ce certificat doit être délivré après une analyse qualitative et quantitative complète de toutes les substances actives. Ce document facilite donc les échanges de médicaments entre différents pays.

### 3.2.4.5 – Annexes

Des annexes s'ajoutent à ce référentiel. Ces annexes sont appelées « Lignes Directrices (LD) particulières » et sont au nombre de dix-neuf. Ces LD permettent d'approfondir certains domaines d'activités plus spécifiques. Nous retrouvons par exemple (liste non exhaustive) une LD pour la fabrication des médicaments stériles, pour la fabrication des gaz médicaux, pour la qualification des équipements et le procédé de fabrication *etc.* Ce référentiel a été construit pour répondre à une volonté de l'OMS et à des enjeux européens et internationaux bien spécifiques.

Sa structure segmentée permet de cibler les médicaments à usage humain, les substances actives à usage pharmaceutique et de mettre en avant des outils de gestion des risques. Quels sont les exigences de ce référentiel ?

### **3.3 – Exigences des BPF**

Les BPF sont un guide que les industries pharmaceutiques se doivent d'appliquer pour certifier la qualité de leur produit et leur conformité avec leur AMM. Son contenu peut donc être traduit comme étant des exigences à respecter.

Nous traiterons dans cette partie, les deux premiers chapitres du guide, c'est-à-dire, dans un premier temps les exigences des BPF pour la fabrication de médicaments à usage humain et dans un second temps les exigences pour la production de substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments. La troisième partie étant présentée en 3.2.4.4.

Nous pouvons classer ces exigences en différentes catégories. Nous retrouvons (i) des exigences humaines, (ii) matérielles, (iii) documentaires et (iv) exigences pour la production. S'y rajoute, les exigences concernant l'ensemble des contrôles (y compris les contrôles qualité).

#### **3.3.1 – Pour les médicaments à usage humain**

L'ensemble des exigences pour la production de médicament à usage humain est présenté en annexe 11. Pour en faciliter la lecture, la figure suivante les synthétise. Ce résumé se présente à l'aide des cinq axes définis précédemment.

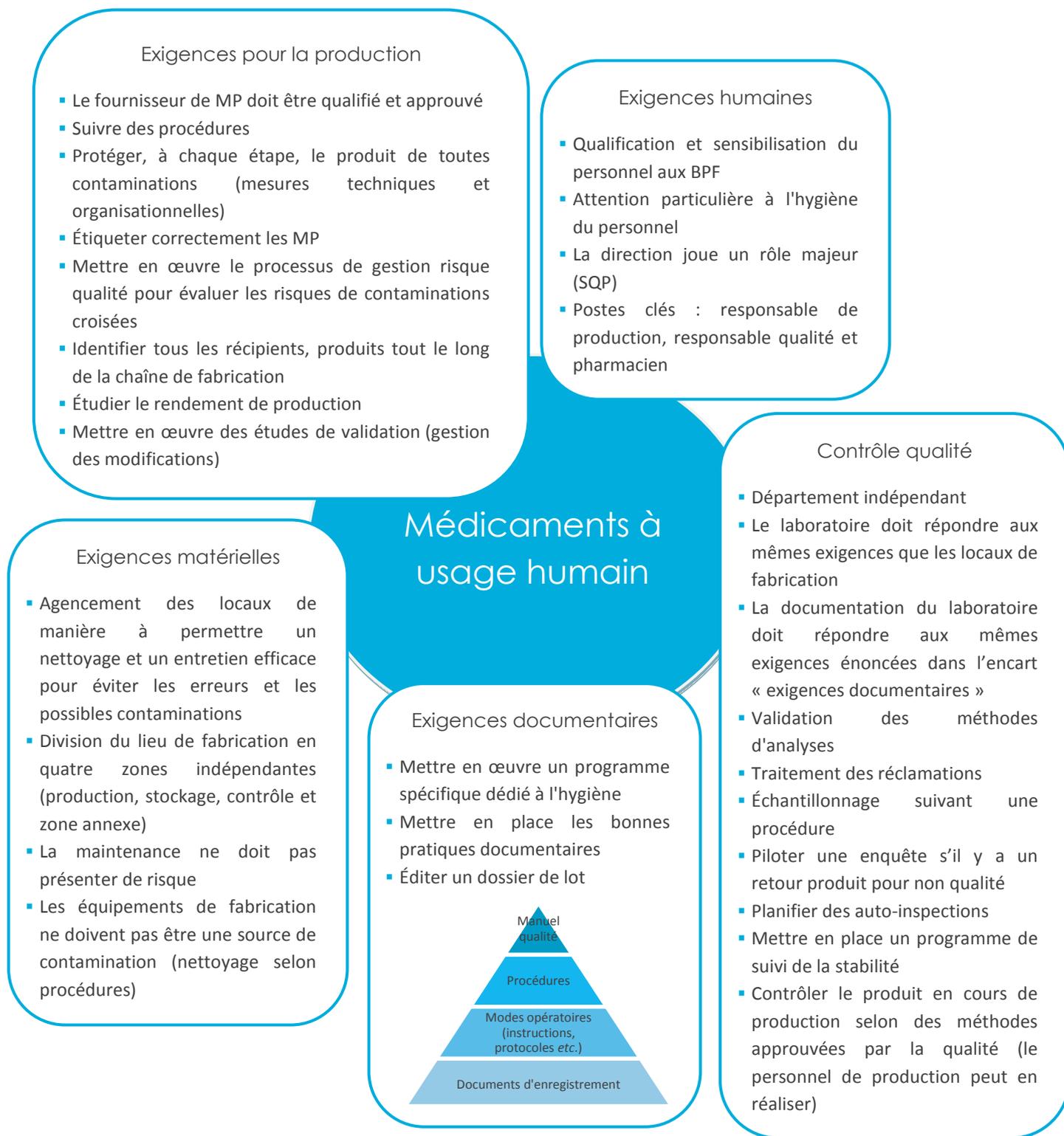
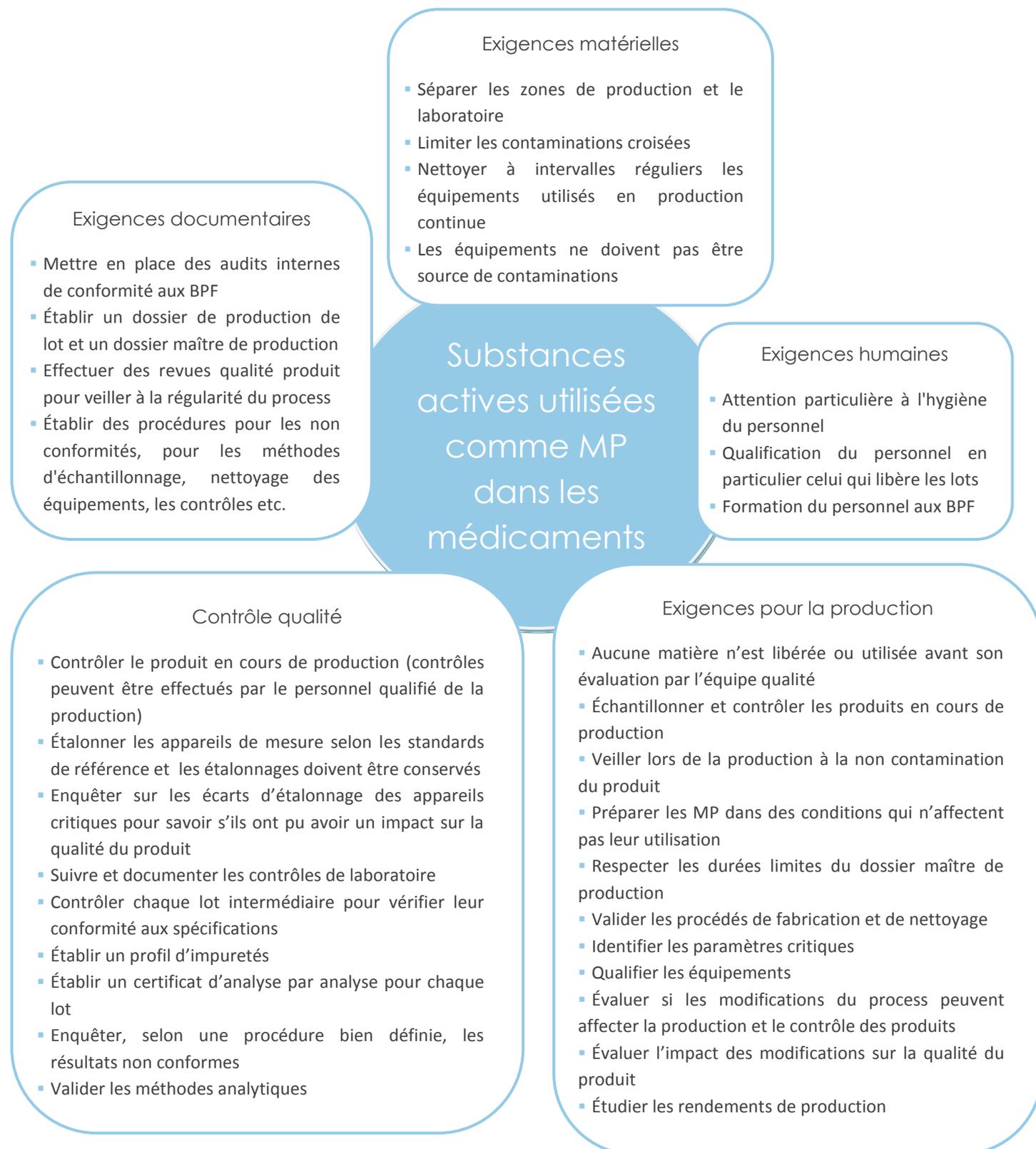


Figure 20 – Exigences des BPF pour les médicaments à usage humain

### 3.3.2 – Pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments

L'ensemble des exigences pour la production de médicament à usage humain est présenté en annexe 12. C'est la même démarche que celle déployée pour les médicaments à usage humain qui sera appliquée pour les substances actives. L'ensemble est présenté en figure 21.



**Figure 21 – Exigences des BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments**

Certaines exigences se recoupent alors que certaines sont spécifiques à chaque produit. Il est donc intéressant de dresser la liste des points communs et différences. La liste est présentée à l'aide du tableau suivant.

**Tableau 5 – Points communs et différences des exigences des BPF pour les médicaments à usage humain et les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments**

	Points communs	Différences
Médicaments à usage humain	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les équipements ne doivent pas être source de contaminations</li> <li>▪ Planifier des auto-inspections</li> <li>▪ Éditer des dossiers de production de lot</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Programme spécifique à l'hygiène</li> <li>▪ Rôle majeur de la direction</li> <li>▪ Lieu de fabrication divisé en quatre zones distinctes</li> </ul>
Substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toutes les tâches suivent des procédures</li> <li>▪ Traiter des réclamations</li> <li>▪ Évaluer des fournisseurs</li> <li>▪ Gérer des modifications</li> <li>▪ Veiller à la non contamination du produit</li> <li>▪ Valider les méthodes analytiques</li> <li>▪ Étudier des rendements de production</li> <li>▪ Agencement des locaux pour un nettoyage et entretien efficace</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valider le procédé de fabrication</li> <li>▪ Qualifier les équipements</li> <li>▪ Établir un profil d'impuretés</li> <li>▪ Nettoyer à intervalles réguliers les équipements quand ils fonctionnent en production continue</li> <li>▪ Contrôler le produit sur chaque lot intermédiaire</li> </ul>

Malgré les quelques différences relevées, l'ensemble du référentiel se base sur un ensemble de principes.

### **3.3.3 – Bilan et principes**

Les objectifs ainsi que les exigences des BPF peuvent être résumés en dix principes sur lesquels se base l'application de ce guide (Blanchart, 2012). Ils sont présentés à l'aide de la figure suivante.



**Figure 22 – Dix principes des BPF**

Source : Blanchart, 2012

Ces exigences sont complétées avec les directives ICH Q9 et Q10 (cf 3.2.4.4). Les BPF étant désormais présentées, aussi bien dans la forme que dans le contenu, une question fondamentale se pose : comment ces BPF sont-elles appliquées sur le terrain ? En quoi permettent-elles le management risque/procédé dans les industries pharmaceutiques ?

## **PARTIE 4 – EN QUOI LES BPF PERMETTENT AUX INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES DE GÉRER ET MAÎTRISER LEURS RISQUES ?**

Nous remarquons que les BPF sont un atout vis-à-vis des référentiels de risk management plus génériques. Il nous intéresse de comprendre en quoi ce guide participe également au management du risque qualité. La partie 3.2 démontre que les exigences des BPF orientent les industriels sur les moyens opérationnels et les bonnes pratiques à mettre en place pour assurer la production d'un médicament ou d'une substance active à usage pharmaceutique conforme à son AMM.

Kant disait que « *La théorie sans la pratique est absurde. La pratique sans la théorie est aveugle.* ». La théorie et la pratique étant liée, nous allons poursuivre avec un cas exemple terrain pour illustrer la partie 3.2.

### **4.1 – Les BPF sur le terrain : l'exemple d'Air Liquide (*confidentiel*)**

Comme initié en 2.3.2.1 avec l'exemple du procédé de fabrication, c'est la fabrication du protoxyde d'azote par Air Liquide qui sera prise comme exemple pour une application terrain des BPF.

Le N<sub>2</sub>O a été l'un des deux premiers médicaments de synthèse (cf 2.2.1.3). De nos jours ces applications sont multiples (médicales et alimentaires) mais il reste principalement connu pour ses propriétés anesthésiantes.

Air Liquide produit ce gaz de façon continue, selon le procédé de fabrication émis en figure 14, depuis 1971 sur le site de Frais-Marais (59). Le N<sub>2</sub>O a le statut de substance active utilisée comme matière première dans les médicaments. Il peut être mélangé (en proportion égale) avec de l'oxygène (O<sub>2</sub>) pour créer le Kalinox® ou utilisé pur. C'est un médicament dont la forme galénique est gazeuse. Le site de production du N<sub>2</sub>O est donc soumis aux exigences de la deuxième partie du guide (cf figure 21). Au regard du produit très spécifique fabriqué sur le site de Frais-Marais, il est important de souligner, qu'Air Liquide doit également se référer à l'annexe 6 des BPF « *Fabrication des gaz médicaux* » disponible en annexe 13.

Comment Air Liquide a intégré les BPF sur son site de production ? Le développement se déroulera selon cinq grandes étapes qui sont (i) la réception de la matière première, (ii) la production du gaz, (iii) les analyses, (iv) le personnel et (v) la documentation.

#### **4.1.1 – Réception de la matière première**

Comme énoncé dans la figure 14, la matière première utilisée pour la production de N<sub>2</sub>O est le nitrate d'ammonium (NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>) en solution chaude.

Elle arrive sur le site à l'aide de citernes pour être stockée dans des cuves. Cette livraison est accompagnée d'un certificat d'analyse fournisseur et une fois par mois, la MP est analysée par deux prestataires. Le fournisseur est approuvé et référencé dans le Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP)<sup>26</sup>.

#### **4.1.2 – Production**

La production compte six grandes étapes (sans compter les étapes de stockages) présentées à l'aide de la figure 14. Elles sont encadrées et suivies par un responsable d'exploitation, des opérateurs sur le terrain et un rendement de production est calculé mensuellement. Le patient est au cœur de la production. Air Liquide mène donc des analyses de risques encourus par le patient.

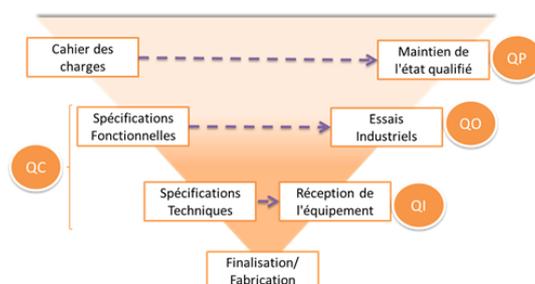
##### **4.1.2.1 – Contrôles**

Des paramètres critiques ont été identifiés tout au long de la chaîne de production. L'ICH Q8, les définit comme des « *paramètres dont la variabilité a une incidence sur une caractéristique qualitative critique et qui doit donc être surveillés ou contrôlés pour garantir que le procédé produit bien la qualité souhaitée* ».

Ces paramètres sont définis dans le CEP et Air Liquide les appelle des IPC pour In-Process Control Parameters. Ils sont relevés toutes les deux heures sur un document référencé et intégré dans le dossier de lot. Les résultats sont validés par le responsable d'exploitation et le service qualité.

##### **4.1.2.2 – Qualification des équipements**

L'arrêté du 19 août 2004 définit la qualification comme étant « *une opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication fonctionne correctement et donne des résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné.* » La qualification d'un équipement suit un cycle sous forme de V présenté à l'aide de la figure suivante.



**Figure 23 – Cycle de qualification des équipements**

Source : GARREAU.H, 2016, « *La validation des procédés de nettoyage : du contrôle à la maîtrise* »

<sup>26</sup> Document édité par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé (EDQM) et qui certifie qu'une substance à but pharmaceutique est bien fabriquée et contrôlée selon la monographie équivalente de la pharmacopée européenne.

La qualification va démontrer par des (i) tests appropriés, (ii) la documentation et (iii) les enregistrements que le matériel a été correctement conçu selon les BPF (Garreau, 2016). Ainsi les futures utilisations seront fiables et s’inscriront dans les limites d’utilisation prescrites ou spécifiées afin d’assurer la conformité aux spécifications définies pour la qualité du produit fabriqué (Emaile, 2003). Comme le montre la figure 23, il y a quatre types de qualification différente :

- Qualification conception (QC) : vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés ;
- Qualification d'installation (QI) : 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 ;
- Qualification opérationnelle (QO) : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu’ils ont été installés ou modifiés fonctionnent comme prévu ;
- Qualification de performance (QP) : vérification documentée que les installations systèmes et équipements, tels qu’ils ont été agencés sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible.

Les équipements de production sont tous qualifiés. Ces qualifications sont préliminaires à la validation du procédé de fabrication.

#### 4.1.2.3 – Validation du procédé

Conformément aux exigences des BPF, le procédé de fabrication doit être validé. Les BPF définissent cette notion comme des « *informations documentées attestant que le procédé utilisé dans le cadre des paramètres établis, est capable de fonctionner efficacement et de manière reproductible pour produire un médicament répondant aux spécifications et caractéristiques qualitatives préalablement déterminées.* » (BPF, Annexe 15, Alinéa 587). De plus le guide présente trois types de validation possibles de procédé qui sont présentées à l'aide du tableau suivant.

**Tableau 6 - Les trois types de validation de procédé**

Source : BPF n°2015/12 bis

Validation prospective	Validation simultanée	Validation rétrospective
Doit être achevée avant la distribution commerciale du médicament	Conduite quand les données sur des lots successifs ne sont pas disponibles car il y a (i) un nombre limité de lots de substances actives produit, (ii) une production rare de lots de substances actives ou encore (iii) une production de ces substances actives avec un procédé validé qui a été modifié	Réalisée sur des processus bien établis et utilisés sans modifications significatives de la qualité de la substance produite suite à des modifications de (i) matières premières, (ii) d’équipements, (iii) systèmes, d’installations etc.

C'est une validation rétrospective qui a été menée. Cette démarche a demandé le recueil de beaucoup de données et la création de nombreux documents.

#### **4.1.2.4 – Maintenance et nettoyage**

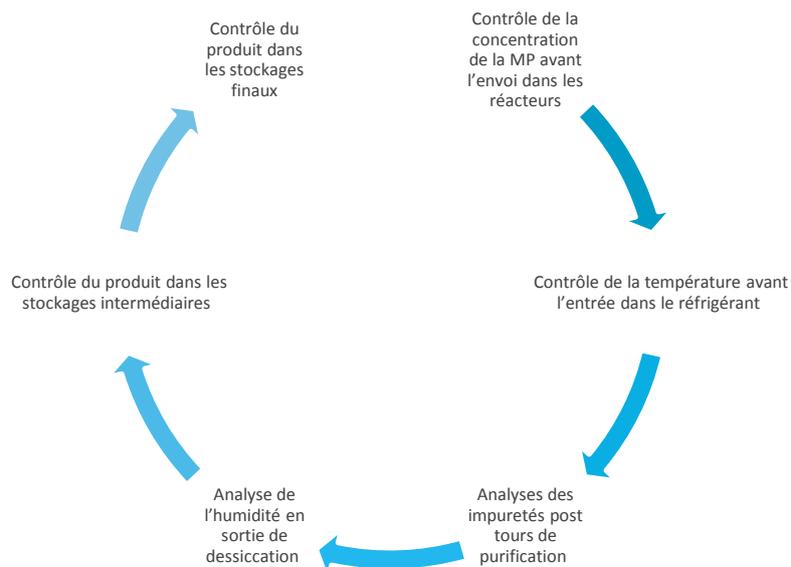
La maintenance est gérée par la Gestion de la Maintenance Assistée par Ordinateur (GMAO) ce qui permet d'établir un planning de maintenance et de suivre les vérifications périodiques de certains équipements (eg. Équipements Sous Pression (ESP)). Chaque tâche est encadrée par un Plan De Prévention (PDP) et dès que possible par la fiabilisation des interventions humaines pour limiter tous risques d'erreur. De plus, les équipements de production sont nettoyés selon une fréquence définie dans un formulaire.

La maintenance a un rôle préventif : elle se doit d'intervenir dès lors qu'une anomalie est signalée. Des fiches sont éditées permettant de remonter l'anomalie repérée sur le terrain. Cette fiche permet de suivre l'anomalie, les actions mises en place pour y remédier etc.

#### **4.1.3 – Analyses**

La monographie du protoxyde d'azote (Pharmacopée Européenne 7.0 01/2008:0416) précise les caractéristiques chimiques à contrôler et les critères d'acceptation associés pour ce produit. L'ensemble de ces données permet de définir le profil d'impuretés du N<sub>2</sub>O. De plus, Air Liquide a mené une analyse de risques suivant l'ICH Q3D « *Guideline on Elemental Impurities* ». La guideline est applicable pour les nouveaux produits depuis juin 2016 et le deviendra en décembre 2017 pour les produits existants. Sa mise en place impacte les fabricants de médicaments comme les fournisseurs d'ingrédients. C'est une étape supplémentaire pour caractériser le produit et elle passe par l'établissement d'une analyse de risque de contamination des produits par des éléments inorganiques. Elle nécessite à la fois des contrôles supplémentaires et la gestion des sources.

L'établissement de Frais-Marais a donc mis en place des contrôles en cours de production et sur le produit fini. Ces analyses sont effectuées à des différents temps sur le process de fabrication et sont présentées à l'aide de la figure suivante.



**Figure 24 – Contrôles effectués tout le long du process**

Des analyseurs sont dédiés à l'analyse du N<sub>2</sub>O et sont entreposés dans un laboratoire indépendant de la production. Ils sont vérifiés, étalonnés *etc.* selon des procédures spécifiques. Ces dernières stipulent les fréquences à laquelle ces opérations doivent être effectuées.

L'ensemble de ces résultats est regroupé dans les dossiers de lot et dans le Product Quality Review (PQR). Ce document permet de suivre la qualité du produit sur une année. Il regroupe donc les résultats d'analyse pour chaque paramètre analysé et ceci pour chaque lot.

Ces données sont représentées graphiquement telle une carte de contrôle. Pour y parvenir, des données sont indispensables et doivent être calculées. Ces données sont (i) la Lower Control Limit (LCL), (ii) la Lower Warning Limit (LWL), (iii) la Upper Control Limit (UCL), (iv) la Upper Warning Limit (UWL) et (iv) des statistiques descriptives (moyennes et écart type).

L'ensemble de ces données sont nécessaires pour définir la capacité du processus qui se définit comme la capacité inhérente du processus à répondre aux spécifications sans aucun effort supplémentaire d'ajustement ou de correction.

L'analyse de capacité fournit une évaluation quantitative de processus pour déterminer sa capacité à répondre aux exigences qui lui sont imposées. Ce PQR est édité depuis 2013.

Si les résultats d'analyses attestent un dépassement des limites fixées dans le profil d'impuretés, nous parlons de non-conformité. La gestion de ces dernières s'effectue à l'aide d'une procédure. La finalité est de mettre en place des actions correctives ou préventives aussi appelée CAPA.

#### **4.1.4 – Personnel**

L'ensemble du personnel intervenant ou interagissant avec la production de N<sub>2</sub>O est formé aux BPF. Les dernières formations se sont déroulées en octobre 2016 et sera à renouveler en octobre 2019. Le module de formation a abordé des éléments vis-à-vis de l'hygiène, les bonnes pratiques documentaires *etc.* De plus, le personnel devant effectuer des analyses y est formé.

#### **4.1.5 – Documentation et gestion**

Pour assurer et encadrer la production de N<sub>2</sub>O, Air Liquide se base sur des procédures, des modes opératoires, des formulaires *etc.*

##### **4.1.5.1 – Pyramide documentaire**

L'ensemble des tâches, opérations *etc.* se rapportant à la production de N<sub>2</sub>O font l'objet de procédures, de modes opératoires et de formulaires. Tous ces documents sont réunis dans une « pyramide » permettant de mettre en avant d'éventuelles interactions entre eux, de tous les recenser et surtout de visualiser l'arborescence des documents en fonction des étapes de production.

##### **4.1.5.2 – Le dossier de lot**

Un des documents le plus important est le dossier de lot. Il contient un ensemble de documents permettant de prouver la qualité du lot fabriqué. Ce dossier contient :

- La fiche de libération du lot signée par le pharmacien, le responsable d'exploitation et le laboratoire qualité du site. La date de conservation de ce document est de dix ans et la durée de vie du produit est de six mois. Ces deux informations sont précisées sur ce document ;
- Le certificat contrôle qualité du stockage intermédiaire signé par l'opérateur et le laboratoire qualité du site ;
- Les documents traçabilité contenant le numéro de lot du N<sub>2</sub>O, de la MP et MP adjuvantes signé par le laboratoire qualité du site ;
- Le certificat de contrôle du PF ;
- Les fiches de suivi des IPC.

Pour chaque lot ces documents sont édités.

#### 4.1.5.3 – Documents pour la validation

Comme précisé en 4.1.2.3, c'est une validation rétrospective qui a été menée. Pour y parvenir, trois documents majeurs ont été rédigés : le Plan Directeur de Validation (PDV), le protocole de validation et le rapport de validation.

Le PDV a pour objectif de définir la politique de validation mise en œuvre sur le site de production. Il définit les éléments clés du programme de validation et de qualification du procédé et permet ainsi (i) d'effectuer l'état des lieux des équipements, des systèmes et des formations, (ii) de définir les ressources nécessaires et (iii) de planifier les différentes tâches et les activités liées à la validation. Le protocole de validation permet d'exposer le déroulement de la validation ainsi que les outils, données, documents *etc.* nécessaires. Pour conclure, un rapport de validation est rédigé. Il regroupe l'intégralité des résultats obtenus et statue sur l'état de validation du procédé.

Le procédé de validation du N<sub>2</sub>O est validé, c'est-à-dire qu'il est capable avec répétabilité d'assurer la production de ce médicament avec la qualité requise de façon uniforme et continue.

#### 4.1.5.4 – Système de gestion des modifications

Le système de modifications s'appuie sur des fiches dites MOC pour Management Of Change. Ces fiches sont très complètes et se déroulent en six temps présentés à l'aide de la figure suivante.

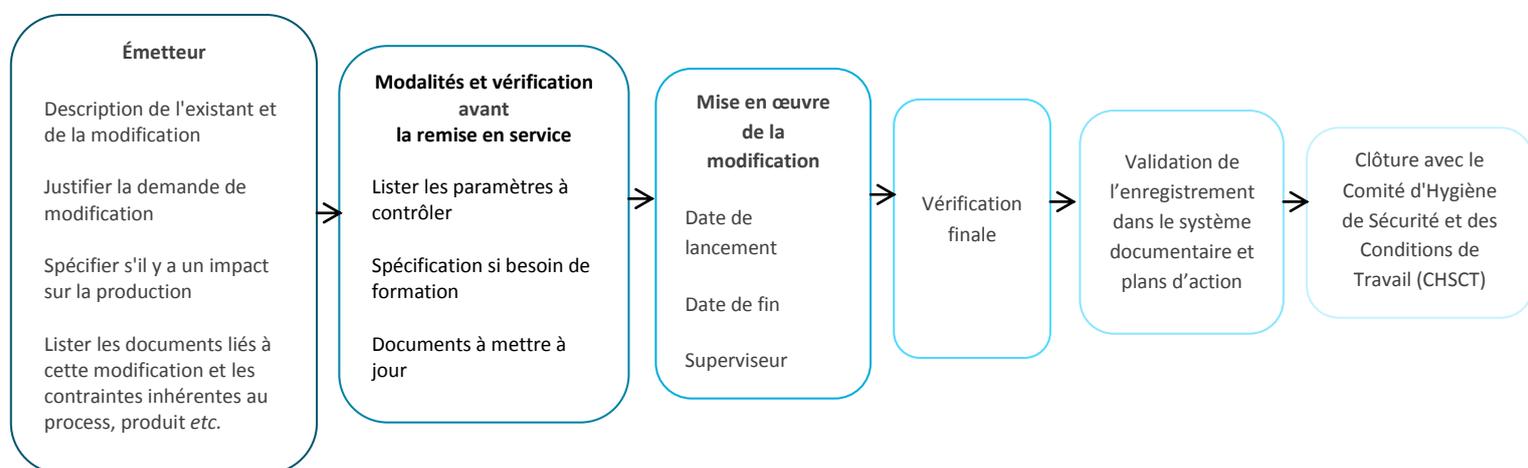


Figure 25 – Système de gestion des modifications

Le déroulement présenté en figure 25 est suivi pour chaque modification d'installation, de fonctionnement *etc.* Le suivi est informatisé. Dès que ces MOC sont utilisées pour formaliser un changement sur le process, une analyse de risques est menée.

#### **4.1.5.5 – Plans d'actions et audits**

Les anomalies, les modifications, les non conformités *etc.* sont sources de CAPA. Il est donc important de pouvoir suivre leur avancée et de s'assurer de leur efficacité.

Air Liquide a informatisé ses plans d'actions ce qui permet un suivi en temps réel. Des audits sont régulièrement effectués sur l'installation et permettent ainsi la mise à jour de ces plans et leur clôture dès que l'action est effective et efficace.

#### **4.1.5.6 – Système de gestion documentaire**

Air Liquide présente un système de gestion documentaire informatisé pour (i) formaliser par écrit ce qui est fait, (ii) harmoniser les pratiques entre les différents acteurs réalisant entièrement ou partiellement une même tâche ou activité, (iii) rendre l'information accessible, (iv) tracer tout résultat, toute communication et toute décision et pour la (v) formation des nouveaux arrivants.

### **4.2 – La qualité au cœur de la stratégie**

La connaissance, la compréhension et l'évaluation des risques encourus par le patient pour un produit et un procédé de fabrication donné doivent être connus et maîtrisés.

Au regard des éléments exposés grâce à l'exemple d'Air Liquide (*cf* 4.1), nous pouvons désormais confirmer la plus-value de ce guide vis-à-vis de référentiels plus génériques. En effet, les BPF soulignent les bonnes pratiques à appliquer pour produire un médicament sans danger pour le patient. Néanmoins, quels sont ces éléments qui permettent donc de gérer et maîtriser les risques ?

Les mots clés associés à ces deux termes ont été présentés dans le tableau 2. Ils seront la première étape de notre réflexion. La figure suivante relie ces termes clés aux pratiques terrains des BPF (exigences BPF et des ICH faisant partie intégrante du guide).

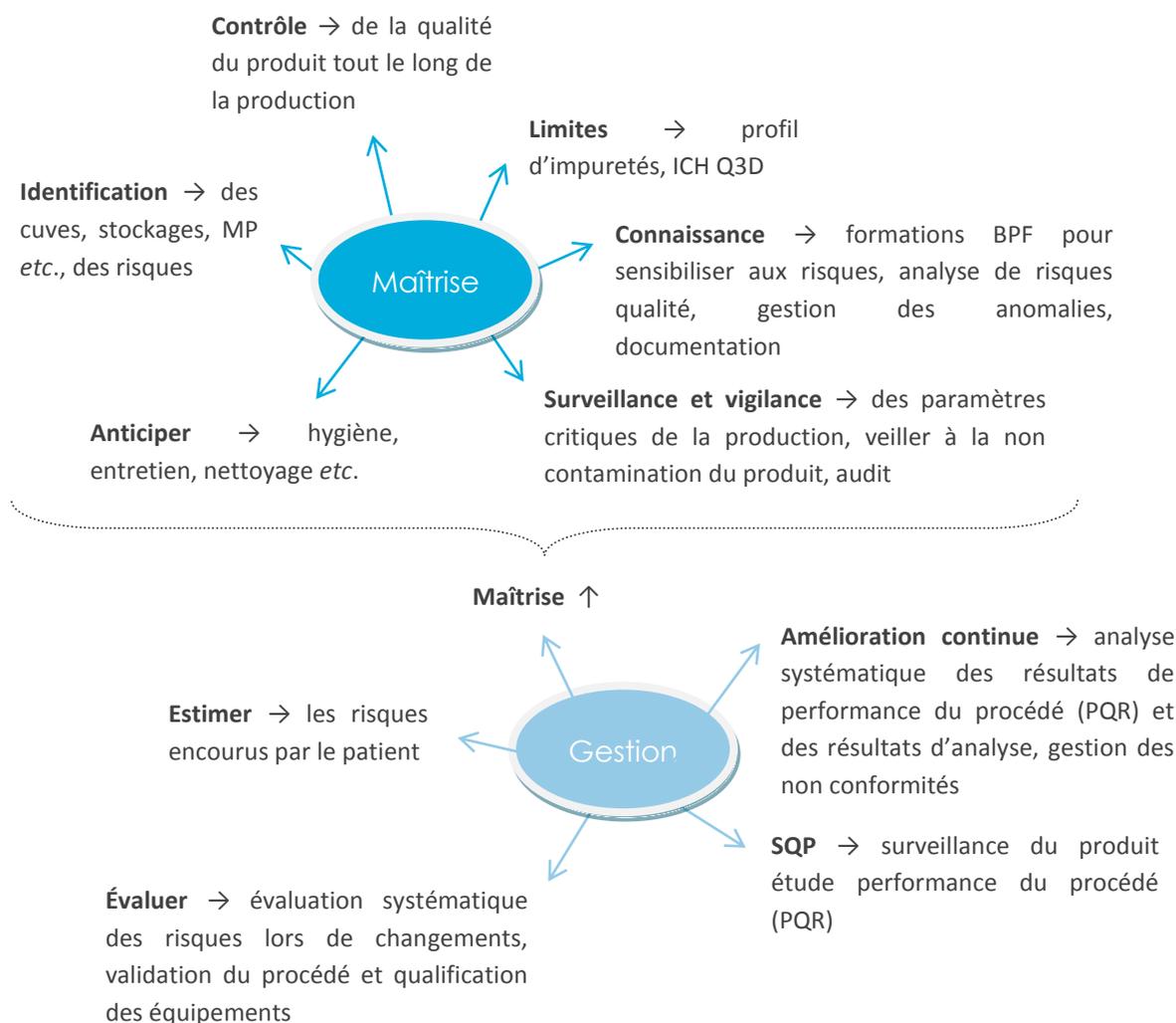


Figure 26 – Mise en relation entre la maîtrise et la gestion des risques et l'application des BPF par Air Liquide

Comme défini dans la première partie, un risque est l'expression d'une exposition à un danger caractérisée par sa probabilité et sa gravité. Ces deux paramètres permettent d'évaluer ces risques car ce sont des données essentielles pour estimer la criticité de ces derniers. La gestion et la maîtrise de ces risques doivent être appliquées et mises en place avec comme principal objectif : la diminution de la criticité de ces risques, autrement dit, diminuer la probabilité et/ou la gravité. Ces diminutions doivent être la conséquence d'actions de traitement des risques.

Notre principal objectif est de comprendre comment les BPF permettent la gestion et la maîtrise des procédés de fabrication dans les industries pharmaceutiques. La figure 26 relie un ensemble d'éléments terrains répondant aux notions de maîtrise et gestion des risques. Au regard de cette illustration, il est possible d'émettre trois hypothèses pour construire la réponse à la problématique de cet écrit. Nous pouvons formuler trois hypothèses présentées à l'aide de la figure suivante.

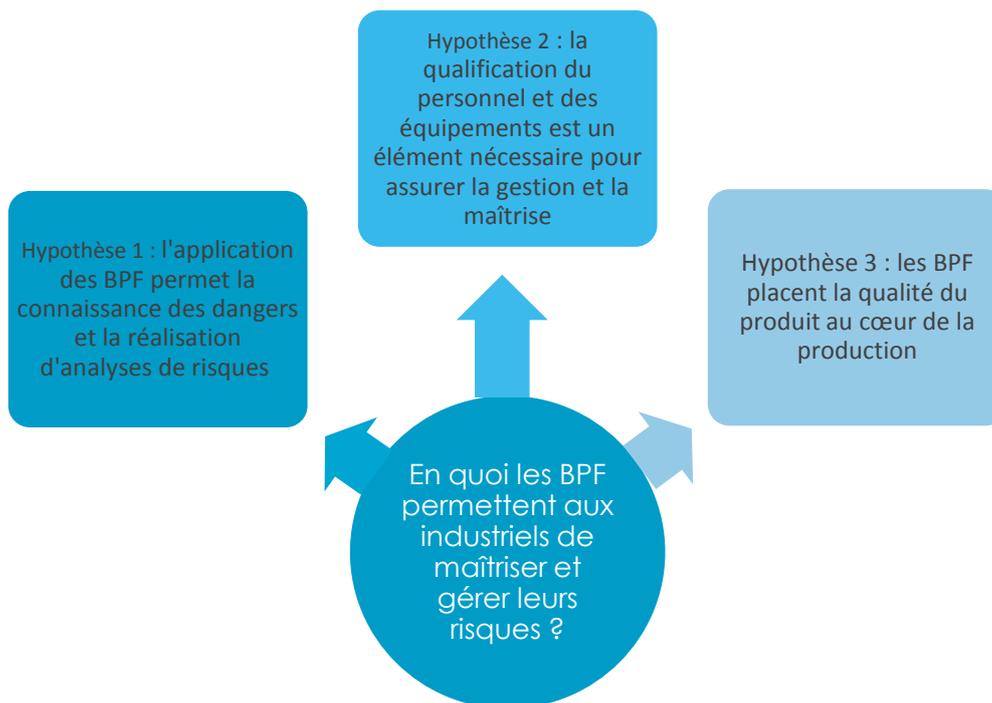


Figure 27 – Présentation des hypothèses de réflexion

#### 4.2.1 – La connaissance des dangers et les analyses de risques

Cette partie permettra de discuter autour de la première hypothèse émise ci-dessus : l'application des BPF permet la connaissance des dangers et la réalisation d'analyses de risques.

Dans un premier temps, l'ICH Q9 (partie 3 du guide des BPF) énonce dans son troisième chapitre, deux grands principes de la gestion du risque qualité.

Le premier est : « *l'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients* ». Cela se traduit par la mise en place d'une analyse de risque patient. Il est également précisé que le processus de gestion doit « *réunir les informations contextuelles sur le potentiel danger, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine* » (ICH Q9, 4.2). Il est donc nécessaire d'analyser les risques encourus par le patient.

Cependant, la maîtrise des risques nécessite d'abord la production d'une connaissance de (i) la situation redoutée, (ii) de ses causes et (iii) de ses conséquences (Wybo, 2005). Au regard de ces éléments, une connaissance des dangers encourus par le patient précède l'analyse des risques.

La méthodologie d'évaluation des risques répond à ces éléments. Elle permet de définir le danger, ses causes et ses conséquences. La structure même d'une analyse suit la configuration du tableau 7.

Tableau 7 - Exemple de trame d'analyse de risques

Étape de la production	Danger	Cause(s)	Conséquences	Risque potentiel			Ce qui est déjà en place	Actions correctives	Actions préventives	Responsable(s)
				P	G	C				

Ainsi, l'exigence de l'ICHQ9 permet d'obtenir un ensemble de **connaissances** à propos du danger (cercle rose) et de répondre aux trois premiers éléments émis par Wybo (2005).

Dans un second temps, la maîtrise des risques c'est aussi la volonté d'agir (Wybo, 2005). Cette volonté est présente au sein de l'analyse de risque avec la rédaction de plans d'actions (cercle vert) apposés aux risques évalués si la criticité démontre que le risque est inacceptable. Les actions peuvent être correctives ou préventives. C'est également cette volonté d'agir face à un risque inacceptable qui répond à la notion de résultat définie par Chevreau (2009). En effet, la maîtrise des risques c'est aussi mettre toutes les actions possibles pour maintenir le risque **sous un niveau acceptable**.

Les audits, la remontée d'anomalies *etc.*, comme pratiqué par Air Liquide, sont également un autre levier pour connaître les dangers possibles et les situations redoutées.

L'ensemble de ces démarches a comme objectif d'**estimer** et d'**identifier** les risques qu'encourt le patient (exemple ICH Q3D, Air Liquide). L'évaluation par le risque est donc devenue indispensable pour justifier et rationaliser le niveau de maîtrise nécessaire et suffisant dans toute activité pharmaceutique.

#### 4.2.2 – La qualification du personnel et des équipements

La deuxième hypothèse traite de la qualification du personnel et des équipements et de leur importance pour la production pharmaceutique. Nous traiterons ces deux éléments séparément.

##### **4.2.2.1 – Qualification du personnel**

Le personnel ayant une interaction avec la production pharmaceutique doit être formé aux BPF et à l'hygiène. La formation permet d'éviter des pratiques qui peuvent être à l'origine de risques. Par exemple, se laver les mains avant toute manipulation, limiter le plus possible le contact avec le produit *etc.* sont des actions qui permettent d'éviter voire même **d'anticiper** les risques de contaminations.

Un personnel averti et formé a un regard autre sur la production et il est à même de remonter d'éventuelles anomalies repérées sur le terrain. Ses anomalies font l'objet d'investigations (*cf* 4.2.3).

Elles permettent également d'étoffer la **connaissance** des dangers auxquels le process pourrait être exposé.

De plus, l'analyse du produit est un élément critique. Elle est un passage obligé pour déterminer la conformité ou la non-conformité du produit fabriqué. Les BPF exigent que ces **contrôles** soient effectués par des personnes qualifiées. Cette qualification amène une assurance supplémentaire aux résultats obtenus. En effet, les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) inhérentes à chaque analyse seront respectées ce qui garantit la qualité et l'intégrité des données obtenues (ANSM, 2017).

La qualification du personnel est un élément de maîtrise des risques qui permet de les anticiper et de les connaître.

#### **4.2.2.2 – Qualification des équipements**

Au regard des enjeux et de l'industrialisation du médicament, il faut s'assurer que les équipements utiles à la production d'entités standard et de masse (cf 2.2.1.4) sont capables d'atteindre la qualité requise de façon uniforme et continue. Il est nécessaire d'évaluer ces éléments pour démontrer que les industriels **contrôlent** les éléments critiques de leurs opérations. Ce sont donc la qualification des équipements et la validation du procédé qui permettent de démontrer avec un grand degré de certitude, que le procédé et les équipements sont capables d'atteindre les résultats escomptés. Ainsi, il faut démontrer que chaque étape du procédé de fabrication est capable de fournir un produit conforme et que l'industriel **contrôle** ces opérations.

Cette démonstration s'accompagne d'une lourde documentation car elle nécessite le regroupement de nombreuses preuves.

C'est un élément contrôlé par l'ANSM lors de leurs inspections : l'industriel pharmaceutique se doit de **contrôler** son process, de s'assurer qu'il est capable de produire un médicament conforme qui ne présente pas de risques pour le patient. Cela fait donc partie d'un élément de maîtrise par la notion de contrôle qui lui est inhérente.

#### **4.2.3 – La qualité du produit au cœur de la production**

Pour cette troisième hypothèse, nous partons du postulat que les BPF placent la qualité du produit au cœur de la production.

La qualité produit est une notion présente dans le guide dès (i) la réception d'une matière première, (ii) lors de la fabrication de substances actives utilisées comme matières premières, (iii) de la production de médicaments et (iv) post-fabrication.

Elle est contrôlée grâce à des analyses effectuées par du personnel qualifié (cf 4.2.2.1). Un profil d'impuretés, établissant les **limites** de ces contrôles, est établi pour chaque produit pharmaceutique. Air Liquide a défini le profil d'impuretés de son produit grâce au contenu du CEP. Il permet de définir le statut du produit : conforme ou non conforme. Des contrôles en cours de fabrication permettent d'intervenir rapidement sur le process si une limite est dépassée. Cela répond à la volonté d'agir inhérente à la notion de maîtrise des risques (Wybo, 2005).

Néanmoins, dès lors qu'un dépassement de ces **limites** est constaté, il faut le signaler et ouvrir une enquête. Une enquête sera également ouverte lors d'une réclamation, d'un rappel *etc.* Elle entrera dans un processus structuré pour déterminer l'origine des causes de ces dysfonctionnements. Il s'avère nécessaire d'observer les tendances de la performance du procédé (rendement de production) et de la qualité du produit (*eg.* PQR Air Liquide). De plus, des outils (cf tableau 1, page 11) sont mis en avant dans les BPF pour parvenir à gérer ces défaillances.

La qualité restant l'objectif à atteindre vis-à-vis des enjeux démontrés dans cet écrit, des actions correctives ou préventives sont à être mises en place. Lorsqu'une action vise à éliminer une non-conformité détectée ou une situation indésirable, il s'agit d'une action corrective pour empêcher qu'elle ne se reproduise. Lorsqu'une non-conformité ou qu'une situation indésirable est potentielle, une action préventive doit éviter qu'elles ne surviennent. Ce sont ce que l'on appelle les **CAPA**. Ces actions sont également des actions d'**amélioration** car il est essentiel que la défaillance ne se reproduise plus. Elles doivent être planifiées puis réalisées sur le terrain. L'efficacité ainsi que la mise en place de ces actions doivent être contrôlées pour par la suite être actées.

Nous retrouvons les quatre étapes de la Roue de Deming (représentées à l'aide de la figure suivante), assimilée à la notion d'amélioration continue. Ce processus répond en tout point aux principes de la gestion des risques (cf 1.3) et s'intègre au SQP dont l'un de ses objectifs est d'appliquer une démarche d'amélioration continue.

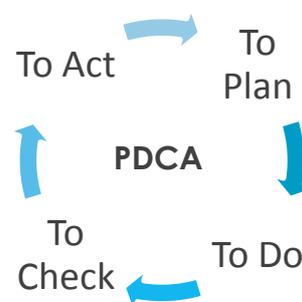


Figure 28 – Roue de Deming

De plus, avant chaque modification, il est essentiel d'étudier les impacts possibles sur la qualité du produit à l'aide d'une évaluation des risques suivant le modèle émis dans le tableau 7 (page 56).

Le patient reste au cœur de toute intervention et c'est la gestion des risques qui en les **identifiant**, les **évaluant** et les **maîtrisant** contribue à la prise de décision finale.

L'ensemble des produits, équipements, stockages *etc.* sont **identifiés**. L'identification est un élément **limitant** les erreurs permettant également l'anticipation et la vigilance. L'anticipation c'est l'action de prévoir en **connaissance** de ce qui peut arriver et d'adapter sa conduite donc, l'identification est importante pour (i) savoir quel produit utiliser, pour (ii) savoir où stocker le produit *etc.* Cela permet d'éviter certaines erreurs pouvant être à l'origine de contaminations du produit. C'est également pour cela que des nettoyages réguliers sont à prévoir et à effectuer.

L'intégralité des pratiques à suivre doit être enregistrée tout comme les résultats des analyses (qu'elles soient en cours de production ou sur le produit fini). Des procédures sont éditées pour toutes les tâches et un dossier de lot regroupant un grand nombre d'informations est systématiquement créé. Il est important de faire ce qui est écrit et d'écrire ce qui est fait. Cela est valable aussi bien pour les tâches liées au process que pour les résultats d'analyse car la traçabilité est un point essentiel.

Si une réclamation est effectuée sur le lot XXXX, l'industriel doit être capable de remonter à toutes les informations concernant (i) la MP utilisée et ses spécifications, (ii) les résultats des **contrôles**, (iii) la personne qui a réalisé les analyses, (iv) le lieu de stockage du produit *etc.*

**Toute la vie du médicament** sur le site de production doit être documentée. Cela sera la base lors des enquêtes et permettra après analyse de mettre en place les bons leviers, les bonnes actions pour amélioration.

#### **4.2.4 – Bilan**

Les trois hypothèses émises affirment que les BPF permettent de gérer et maîtriser les risques qualité dans les industries pharmaceutiques. Au regard des conséquences de ces risques (image, finances *etc.*), les BPF jouent un rôle primordial : assurer la qualité du produit pour limiter la gravité de ces impacts. La qualité se place donc au cœur de la stratégie des industries pharmaceutiques et la mise en place d'un SQP est fondamentale pour parvenir à cette maîtrise et gestion (*cf* 1.4).

## CONCLUSION

Le poids de l'industrie pharmaceutique et les enjeux liés à leurs produits requièrent un management des risques pour limiter les conséquences néfastes de ces derniers sur l'entreprise. La fabrication est une étape critique car elle peut être exposée à des dangers pouvant altérer directement la qualité des médicaments. Manager les risques devient essentiel pour la pérennité de l'entreprise.

Les BPF sont un guide regroupant un ensemble de prescriptions s'appliquant à toutes les étapes de fabrication du produit. Il apporte toute une série de moyens opérationnels pour parvenir à produire un médicament de qualité conforme à son AMM. Ces éléments font que les BPF se démarquent de référentiels de risk management plus génériques. De plus, en 2013, une troisième partie à propos de la gestion des risques s'ajoute. Nous pouvons donc nous demander : en quoi les BPF permettent aux industriels de maîtriser et gérer leurs risques ?

Dans un premier temps, nous nous sommes appuyés sur un cas pratique : celui d'Air Liquide et de la production de protoxyde d'azote ( $N_2O$ ). Il nous a permis de comprendre et de mettre en évidence les éléments d'application terrain des BPF répondant aux notions de maîtrise et de gestion des risques. Dans un second temps, trois hypothèses ont été émises sur le rôle de ce guide dans le management du risque ; la première étant : l'application des BPF permet la connaissance des dangers et la réalisation d'analyses de risques, la deuxième : la qualification du personnel et des équipements est un élément nécessaire pour assurer la gestion et la maîtrise et la troisième : les BPF placent la qualité du produit au cœur de la production.

La réflexion menée autour de ces hypothèses nous amène à constater que les BPF embrassent un large éventail d'éléments organisationnels et opérationnels tels que la formation du personnel, la validation de procédé, les contrôles au cours de production, la gestion des modifications *etc.* participant à la gestion et maîtrise du risque qualité. La qualité se place comme un élément stratégique pour l'entreprise assurant donc en partie son image et évitant d'éventuels impacts financiers.

Les BPF jouent un rôle essentiel assurant une gestion et maîtrise des risques inhérents à leurs produits mais ne sont pas suffisantes pour répondre à l'intégralité des dangers auxquels une structure peut être exposée. En effet, on retrouve les risques professionnels, environnementaux *etc.* auxquels les BPF n'apportent aucune réponse. Des outils supplémentaires sont donc à mettre en place pour assurer la production en toute sécurité pour le produit, le personnel et l'environnement.

## BIBLIOGRAPHIE

- AFSSAPS, MORENAS.J, 2011. « *La nécessaire évolution des BPF en lien avec les concepts de qualité et la mondialisation* »
- ANGLARD.P, LACROIX.J, et LAU.F, 2007 « *Analyse et gestion des risques dans les grandes entreprises : impacts et rôle pour la DSI* » CIGREF, Paris. 56p
- ANSM, 2014, « *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013* » 36p. Disponible au lien suivant : <  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf)>
- ANSM, 19/03/2017, « *Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)* » [en ligne]. Disponible sur internet : <  
<https://www.anses.fr/fr/content/les-bonnes-pratiques-de-laboratoire-bpl>> [consulté le 23/08/17]
- BALLENTINE.C, 1981, « *Taste of Raspberries, Taste of Death - The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident* » FDA Consumer magazine, juin 1981. Disponible sur internet : <  
<https://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/productregulation/sulfanilamidedisaster/>> [consulté le 28/06/2017]
- BLANCHARD.D, 2012, « *Les Bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique* », 2<sup>e</sup> édition. Paris : éditeur PYC
- Bonnes Pratiques de Fabrication, 2015. LD 15 « *Qualification et validation* »
- CHEVREAU François-Régis, 2008, « *Maîtrise des risques industriels et culture de sécurité : le cas de la chimie pharmaceutique* ». Thèse de doctorat. Sciences et génie des activités à risques. Paris : Mines Paris Tech, 286p.
- DICTIONNAIRE DE L'ACADÉMIE FRANÇAISE, 2000. « *Maîtriser* » Paris : Édition Fayart. 9<sup>ème</sup> édition
- DICTIONNAIRE LITTRÉ, date de mise à jour non précisée. « *Gestion* » [en ligne]. Disponible sur internet : < <https://www.littre.org/definition/gestion> > [consulté le 08/06/2017]
- DICTIONNAIRE LITTRÉ, date de mise à jour non précisée. « *Maîtriser* » [en ligne]. Disponible sur internet : < <https://www.littre.org/definition/ma%C3%A0Etriser> > [consulté le 07/06/2017]
- DICTIONNAIRE LITTRÉ, date de mise à jour non précisée. « *Risque* » [en ligne]. Disponible sur internet : < <https://www.littre.org/definition/risque> > [consulté le 01/06/2017]
- DIRECTIVE 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 octobre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (J.O n°L311 du 28 novembre 2001)
- DIRECTIVE 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (J.O.C.E n°L.210 du 14 octobre 2003)

- DIRECTIVE 2004/27/CE du Parlement européen et de Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un cadre communautaire relatif aux médicaments à usage humain (J.O n°L136/34 du 30 avril 2004)
- DIRECTIVE 91/356/CEE de la Commission du 13 juin 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain (JO n° L 193 du 17 juillet 1991)
- EMAILLE.C, 2003, « *Qualification d'une ligne de conditionnement* ». Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie. Nantes : Faculté de pharmacie, 143p.
- FOUQUET.E, 2001, Dictionnaire Hachette Encyclopédique, « *Occurrence* ». Édition HACHETTE, Paris. 1141p
- GAUDILLIÈRE.J-P, 2007, « *Industrialisation du médicament : une histoire de pratiques entre sciences, techniques, droit et médecine* », Gesnerus : Swiss Journal of the History of Medicine and Sciences n°64, p93-108
- GENNARO.A, 1990. « *Remington's Pharmaceutical Sciences* », 18<sup>ème</sup> édition. Easton : Mack Publishing Company
- ICH, 2005, « *Quality Risk Management* ». ICH Q09, 19p. Disponible sur le lien suivant : <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf)>
- ICH, 2009, « *Pharmaceutical Development* » ICH Q8 R2, 28p. Disponible sur le lien suivant : <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf)>
- ICH, 2013, « *Pharmaceutical Quality System* ». ICH Q10, 22p. Disponible sur le lien suivant : <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073517.pdf>>
- INDUSTRIE PHARMA, 1/12/2011. « *La « control strategy » version ICH, pour une flexibilité réglementaire* » [en ligne]. Disponible sur internet : <<http://www.industrie.com/pharma/la-control-strategy-version-ich-pour-une-flexibilite-reglementaire,41471>> [consulté le 9/06/2017]
- INRS, 09/2016, « *Ethylène glycol* » [consulté le 28 juin 2017]. Fiche toxicologique n°25
- INRS, 2/12/2014. « *Qu'est-ce qu'un risque industriel ?* » [en ligne]. Disponible sur internet : <<http://www.inrs.fr/demarche/risques-industriels/definition-risque-industriel.html>> [consulté le 25/05/2017]
- ISO, 2015, « *Système de management de la qualité* ». ISO 9000, 60p
- ISO, ITC et ONUDI, 2015, « *Guide pratique pour les PME, ISO 31 000, Management du risque* ». Disponible sur le lien suivant : <[https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/archive/pdf/fr/iso\\_31000\\_for\\_smes.pdf](https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/archive/pdf/fr/iso_31000_for_smes.pdf)>
- LANDRY.Y, 2013, « *Initiation à la connaissance du médicament* » Paris : Édition Dunod, p4-35

- LANNOY.A, 2008 « *Maîtrise des risques et sûreté de fonctionnement : repères historiques et méthodologiques* » – Cachan : Lavoisier
- LAROUSSE, (). « *Précaution* » [en ligne]. Disponible sur internet : < <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pr%C3%A9caution/63304> > [consulté le 23/06/17]
- LAROUSSE, (). « *Risque* » [en ligne]. Disponible sur internet : < <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557> > [consulté le 25/05/2017]
- LEEM, 1/09/2016. « *Exportations et importations* » [en ligne]. Disponible sur internet : < <http://www.leem.org/article/exportations-importations-1> > [consulté le 11/06/2017]
- LEEM, 1/09/2016. « *Production et médicament* » [en ligne]. Disponible sur internet : < <http://www.leem.org/article/production-entreprises-1> > [consulté le 11/06/2017]
- MAGNE.L, 2010. « *Histoire sémantique du risque et de ses corrélats : suivre le fil d'Ariane, étymologie et historique d'un mot clé du management contemporain* », Université Paris-Dauphine. Disponible au lien suivant : < [https://hal.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/465954/filename/Magne Histoire semantique du risque et de ses corr%C3%A9lats.pdf](https://hal.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/465954/filename/Magne_Histoire_semantique_du_risque_et_de_ses_corr%C3%A9lats.pdf) >
- MINISTÈRE DE LA SANTÉ, 27 février 2007, « *Code de la Santé Publique* », Article L-511-1
- MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ et l'ANSM, février 2016, « *Bonnes Pratiques de Fabrication – Bulletin officiel n°2015/12 bis* ». Disponible sur le lien suivant : < [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bpf\\_de\\_anism.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bpf_de_anism.pdf) >
- MOTET.G, 2009, « *Les cahiers de la sécurité industrielle : la norme ISO en 10 questions* ». FONCSI, Toulouse, 21p. Disponible sur le lien suivant : < <https://www.foncsi.org/fr/publications/collections/cahiers-securite-industrielle/10-questions-norme-ISO31000/CSI-ISO31000-10-questions.pdf> >
- OCDE, 2005. « Définition statistique de la biotechnologie » [en ligne]. Disponible sur internet : < <http://www.oecd.org/fr/sti/biotech/definitionstatistiquedelabiotechnologiemiseajouren2005.htm> > [consulté le 7/06/17]
- PERETTI-WATEL P, 2001, « *La société du risque* », Numéro d'édition non précisé. Paris : La découverte. Collection « Repères »
- PESQUEUX Y, 2003, « *Le concept de risque au magasin des curiosités* », Communication congrès de l'association française de comptabilité
- PLANCHETTE.G, VALANCOGUE.J, NICOLET.J-L, 2002, « *Et si les risques m'étaient comptés !* » Numéro d'édition non précisé. Toulouse : Octarès Edition
- PHARMACOPÉE EUROPÉENNE, 2008, « *Nitrous oxide* » 01/2008 :0146. Disponible au lien suivant : < [http://www2.sol.it/AreaClienti/solconsulting/consulting/farmacopea/dwn/azoto\\_povero.pdf](http://www2.sol.it/AreaClienti/solconsulting/consulting/farmacopea/dwn/azoto_povero.pdf) >

- PREVOST.S, 2016, « *L'assurance qualité en support de la production et mise en application lors de la mise en place d'une nouvelle ligne de production d'ampoules buvables* ». Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie. Poitiers : Université de médecine et de pharmacie, 108p.
- RABAUD.L, 2008, « *Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimé sur site de façonnage pharmaceutique conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés* ». Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie. Nantes : Faculté de pharmacie, 135p.
- REDING.K-P, SOBEL.P-J, HEAD.M-J, RAMAMOORTI.S, SALAMASICK.M, RIDDLE.G, 2013, « *Manuel d'audit interne – Améliorer l'efficacité de la gouvernance, du contrôle interne et du management des risques.* » 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Eyrolles
- RIDOUX.M, 1999, « *AMDEC moyen* » Technique de l'ingénieur : article AG4220V1
- SAVAGE.L, 2000, « *The Foundations of Statistics* », Numéro d'édition non précisé. Dover : Dover Publications Inc, 310p. Collection, « *Dover Books on Mathematics* »
- SWANN.JP, 1999, « *The 1941 sulfathiazole disaster and the birth of GMP* » PDA Pharma Sciences Technology, juin 1999. Disponible sur internet : < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10754705> >
- TALON.A, BOISSIER.D, PEYRAS.L, 2009, « *Analyse de risques : identification et estimation : démarches d'analyse de risques – Méthodes qualitative d'analyse des risques* ». Cours du Disponible sur internet : <[http://www.unit.eu/cours/cyberriques/etage\\_3\\_aurelie/co/Module\\_Etage\\_3\\_synthese\\_51.html](http://www.unit.eu/cours/cyberriques/etage_3_aurelie/co/Module_Etage_3_synthese_51.html)> [consulté le 18 juin 2017].
- WYBO.J-L, DUCLOY.J, ROCHE.J-D, 2005, « *Vers une culture de maîtrise des risques au sein d'ADP. Une méthode fondée sur l'appropriation* » Préventique, n°80, mars-avril 2005, p36

## TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 – Arrêté du 1 <sup>er</sup> octobre 1985.....	66
Annexe 3 – Arrêté du 7 décembre 1992 .....	68
Annexe 4 – Arrêté du 10 mai 1995.....	69
Annexe 5 – Arrêté du 22 avril 2002.....	70
Annexe 6 – Arrêté du 10 août 2004 .....	71
Annexe 7 – Arrêté du 26 mai 2006.....	72
Annexe 8 – Arrêté du 12 février 2007 .....	73
Annexe 9 – Arrêté du 13 janvier 2011.....	74
Annexe 10 – Arrêté du 4 décembre 2013 .....	75
Annexe 11 – Exigences des BPF pour les médicaments à usage humain.....	76
Annexe 12 – Exigences des BPF pour les substances utilisées comme matières premières dans les médicaments.....	78
Annexe 13 – Annexe 6 des BPF « Fabrication des gaz médicaux » .....	82

## Annexe 1 – Arrêté du 1<sup>er</sup> octobre 1985

### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITÉ NATIONALE

#### **Arrêté du 1<sup>er</sup> octobre 1985 relatif aux bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques (B.P.F.)**

Le ministre des affaires sociales et de la solidarité nationale, porte-parole du Gouvernement,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 596, R. 5115-6, R. 5115-7 et R. 5116 ;

Considérant qu'il est nécessaire, pour garantir la qualité du médicament et poursuivre l'application du système international de certification de la qualité des produits pharmaceutiques, de promouvoir, à l'usage des établissements pharmaceutiques, des recommandations relatives à la fabrication et à la production pharmaceutiques,

Arrête :

Art. 1<sup>er</sup>. - Les conditions dans lesquelles doivent fonctionner les établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L. 596 du code de la santé publique, afin d'offrir toutes garanties pour la santé publique, font l'objet de recommandations du ministre chargé de la santé. Ces recommandations sont publiées au *Bulletin officiel* du ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale sous la forme d'une instruction relative aux bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques.

Art. 2. - Ces recommandations précisent les objectifs à atteindre dans l'organisation et le contrôle de la fabrication et de la production pharmaceutiques.

Art. 3. - Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 1<sup>er</sup> octobre 1985.

Pour le ministre et par délégation :

*Le directeur de la pharmacie  
et du médicament,*

J. DANGOUMAU

#### **Arrêté du 16 octobre 1985 complétant et modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux**

Le ministre des affaires sociales et de la solidarité nationale, porte-parole du Gouvernement,

Vu le code de la sécurité sociale, et notamment le titre II du livre III relatif aux prestations d'assurances sociales ;

Et

Nom ..... Prénom .....  
 (pour les femmes mariées, nom de jeune fille)  
 - ci-dessous désigné(e) : l'allocataire

Il est convenu ce qui suit :

1° L'allocation visée à l'article 2 de l'arrêté fixant le régime des années-recherche durant l'internat de médecine et de pharmacie est attribuée au bénéficiaire à compter du ....., date de début du présent contrat. Elle fera l'objet d'une déclaration au titre de l'impôt sur le revenu des personnes physiques. Le montant net de l'allocation d'année-recherche est celui visé à l'article 9 bis du décret n° 83-785 du 2 septembre 1983 modifié fixant le statut des internes et des résidents en médecine et des internes en pharmacie.

2° Le présent contrat est à durée déterminée. Il est conclu pour une période d'un an.

3° Le présent contrat ne constitue aucun engagement de la part de l'Etat de recruter l'allocataire parmi son personnel soit comme titulaire, soit comme agent sur contrat.

4° L'allocataire consacrera son activité à la préparation d'un diplôme d'études approfondies sur le thème : .....

5° L'allocataire consacre toute son activité à la préparation de son diplôme d'études approfondies. Il est soumis aux règles internes en vigueur dans le laboratoire où il effectue ses travaux de recherche, y compris en matière de brevets d'invention.

En cas de non-respect de ces obligations par l'allocataire, le directeur général peut mettre fin au présent contrat sur proposition du professeur responsable de l'organisation du diplôme d'études approfondies.

6° En cas de rupture anticipée du fait de l'allocataire durant l'application du contrat et sauf cas de force majeure, l'Etat exigera un remboursement fixé par le directeur général. Ce remboursement ne

**Arrêté du 20 janvier 1992**  
**relatif aux bonnes pratiques de fabrication**

NOR : SANM9200238A

Le ministre délégué à la santé,  
 Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 596 et R. 5115-9,

Arrête :

Art. 1<sup>er</sup>. - Les bonnes pratiques de fabrication mentionnées à l'article R. 5115-9 du code de la santé publique auxquelles doivent se soumettre les établissements pharmaceutiques visés à l'article L. 596 sont décrites en annexe au présent arrêté (1).

Art. 2. - L'arrêté du 5 septembre 1989 relatif aux bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques est abrogé.

Art. 3. - Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 20 janvier 1992.

Pour le ministre et par délégation :  
*Le directeur de la pharmacie et du médicament,*  
 J. DANGOUMAU

(1) Cet arrêté paraîtra accompagné de son annexe, sous forme d'un fascicule spécial n° 91-17 bis du *Bulletin officiel*, en vente au prix de 100 F à la Direction des Journaux officiels, 26, rue Desaix, 75015 Paris.

## Annexe 3 – Arrêté du 7 décembre 1992

### MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE L'ACTION HUMANITAIRE

**Arrêté du 7 décembre 1992  
relatif aux bonnes pratiques de fabrication**

NOR : SANM9203116A

Le ministre de la santé et de l'action humanitaire,  
Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 596  
et R. 5115-9,

Arrête :

Art. 1<sup>er</sup>. – Les bonnes pratiques de fabrication mentionnées à l'article R. 5115-9 du code de la santé publique auxquelles doivent se soumettre les établissements pharmaceutiques visés à l'article L. 596 sont décrites en annexe au présent arrêté (1).

Art. 2. – Les dispositions du présent arrêté sont applicables à compter du 1<sup>er</sup> janvier 1993. L'arrêté du 20 janvier 1992 relatif aux bonnes pratiques de fabrication est abrogé à compter de cette date.

Art. 3. – Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 7 décembre 1992.

Pour le ministre et par délégation :

*Le directeur de la pharmacie  
et du médicament,*

J. DANGOUMAU

(1) Cet arrêté paraîtra accompagné de son annexe, sous forme d'un fascicule spécial n° 92/16 bis du *Bulletin officiel*, en vente au prix de 125 F à la Direction des Journaux officiels, 26, rue Desaix, 75015 Paris.

## Annexe 4 – Arrêté du 10 mai 1995

Vu la loi n° 84-52 du 26 janvier 1984 sur l'enseignement supérieur, et notamment son article 17 ;

Vu le décret n° 94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour l'application de l'article L. 666-12 du code de la santé publique et modifiant ce code (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) ;

Vu l'avis du président de l'Agence française du sang,

Arrête :

Art. 1<sup>er</sup>. – Peut être désigné aux fonctions de correspondant d'hémovigilance d'un établissement de santé le pharmacien qui justifie soit du diplôme universitaire de transfusion sanguine (université Pierre-et-Marie-Curie Paris-VI), soit d'une expérience d'une durée au moins égale à un an au titre d'une activité transfusionnelle au sein d'un établissement de transfusion sanguine ou d'un établissement de santé.

Art. 2. – Le directeur des hôpitaux et le directeur général de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 10 mai 1995.

PHILIPPE DOUSTE-BLAZY

### Arrêté du 10 mai 1995 relatif aux bonnes pratiques de fabrication

NOR : SANP9501524A

Le ministre délégué à la santé, porte-parole du Gouvernement,  
Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 596 et L. 600,

Arrête :

Art. 1<sup>er</sup>. – Les bonnes pratiques de fabrication mentionnées à l'article L. 600 du code de la santé publique auxquelles doivent se soumettre les établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L. 596 sont décrites en annexe au présent arrêté (1).

Art. 2. – Les dispositions du présent arrêté sont applicables à compter du 15 juin 1995. L'arrêté du 7 décembre 1992 relatif aux bonnes pratiques de fabrication est abrogé à compter de cette date.

Art. 3. – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence du médicament sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 10 mai 1995.

PHILIPPE DOUSTE-BLAZY

(1) Cet arrêté paraîtra accompagné de son annexe, sous forme d'un fascicule spécial n° 95-2 bis du *Bulletin officiel*, en vente au prix de 150 F, à la Direction des Journaux officiels, 26, rue Desaix, à Paris (15<sup>e</sup>).

## Annexe 5 – Arrêté du 22 avril 2002

### SANTÉ

#### **Arrêté du 22 avril 2002 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 relatif aux bonnes pratiques de fabrication**

NOR : SANP0221489A

Le ministre délégué à la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-5, L. 5124-1, L. 5136-3 et R. 5136-2 ;

Vu l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Arrête :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les dispositions figurant au point II intitulé : « Fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains »

des lignes directrices particulières décrites en annexe de l'arrêté du 10 mai 1995 susvisé sont remplacées par les dispositions figurant en annexe (1) du présent arrêté.

**Art. 2.** – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 22 avril 2002.

BERNARD KOUCHNER

(1) L'arrêté accompagné de son annexe sera publié au *Bulletin officiel* du ministère de l'emploi et de la solidarité n° 2002/21, disponible à la Direction des Journaux officiels, 26, rue Desaix, 75727 Paris, au prix de 6,20 €.

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE

#### Arrêté du 10 août 2004 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 relatif aux bonnes pratiques de fabrication

NOR : SANP0422857A

Le ministre de la santé et de la protection sociale,  
Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5121-5, L. 5124-1, L. 5136-3 ;  
Vu l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication ;  
Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Arrête :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Il est ajouté aux bonnes pratiques de fabrication deux lignes directrices particulières numérotées 13 et 14 et intitulées respectivement « Qualification et validation » et « Libération paramétrique », dont les dispositions figurent en annexe du présent arrêté (1).

**Art. 2.** – Les dispositions de la ligne directrice particulière n° 8 des bonnes pratiques de fabrication intitulée « Fabrication des gaz à usage médical » sont remplacées par les dispositions figurant en annexe du présent arrêté (1).

**Art. 3.** – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 10 août 2004.

Pour le ministre et par délégation :  
*Le directeur général de la santé,*  
W. DAB

---

(1) Cet arrêté, accompagné de son annexe, sera publié au *Bulletin officiel* n° 2004/34 du ministère de la santé et de la protection sociale et sera en vente à la Direction des Journaux officiels, 26, rue Desaix, Paris (15<sup>e</sup>), au prix de 10,82 €.

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

#### Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication

NOR : SANM0622222S

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Vu la directive 2001/20/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;

Vu la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5121-5, L. 5124-1 et L. 1121-13 ;

Vu l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication,

Décide :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les principes de bonnes pratiques de fabrication sont définis en conformité avec les dispositions annexées à l'arrêté du 10 mai 1995 susvisé, sous réserve des modifications introduites par l'annexe I de la présente décision.

**Art. 2.** – Ces principes de bonnes pratiques de fabrication sont applicables aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L. 5124-1 du code de la santé publique. Ces principes s'appliquent également aux opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage de médicaments expérimentaux réalisées par les pharmaciens des lieux de recherches autorisés pour ces opérations au titre du troisième alinéa de l'article L. 1121-13 du même code.

**Art. 3.** – Les dispositions de la ligne directrice particulière 12 intitulée « Fabrication des médicaments destinés à des essais cliniques » décrites en annexe de l'arrêté du 10 mai 1995 susvisé sont remplacées par celles de la ligne directrice particulière 12 intitulée « Fabrication des médicaments expérimentaux » figurant en annexe II de la présente décision.

**Art. 4.** – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 26 mai 2006.

*L'adjoite au directeur général,*  
A. BURSTIN

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE

#### Décision du 12 février 2007 relative aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros des aliments médicamenteux

NOR : AGRD0700539S

La directrice générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments,  
Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5142-3, R. 5142-1 et R. 5142-42,

Décide :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros des aliments médicamenteux, prévues à l'article L. 5142-3 du code de la santé publique auxquelles se conforment les établissements mentionnés aux 11<sup>o</sup> à 14<sup>o</sup> de l'article R. 5142-1 du même code, sont décrites en annexe de la présente décision.

**Art. 2.** – Les établissements visés à l'article 1<sup>er</sup> et autorisés à la date de parution de la présente décision disposent d'un délai d'un an à compter de la publication au *Journal officiel* de la République française de cette décision pour se conformer aux dispositions figurant dans son annexe.

**Art. 3.** – Le directeur général de la santé, le directeur général de l'alimentation et le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente décision ainsi que de son annexe, qui seront publiées au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 12 février 2007.

P. BRIAND

## Annexe 9 – Arrêté du 13 janvier 2011

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

#### Décision du 13 janvier 2011 relative aux bonnes pratiques de fabrication

NOR : ETSM1120016S

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Vu les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire et un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiées respectivement par les directives 2004/27/CE et 2004/28/CE du Parlement et du Conseil du 31 mars 2004, ensemble le guide des bonnes pratiques de fabrication publié par la Commission européenne ;

Vu la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5121-5, L. 5124-1, L. 5138-1 et L. 5138-3 ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 27 juillet 2010 ;

Considérant les modifications successives apportées aux principes de bonnes pratiques de fabrication ;

Considérant qu'afin d'améliorer la lisibilité de ces principes et de faciliter leur connaissance et leur bonne application par les opérateurs il y a lieu d'intégrer dans un document unique les bonnes pratiques de fabrication des médicaments telles que figurant dans la décision du 24 juillet 2009 et celles relatives aux substances actives mentionnées dans la décision du 6 juillet 2007 en tenant compte de la division en deux parties et de la numérotation des annexes définies par les principes et lignes directrices de fabrication établies par la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 ;

Considérant que dans l'attente de la transposition des modifications en cours des dispositions spécifiques relatives aux substances actives figurant actuellement dans la partie I et les annexes du guide européen des bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments il y a lieu de permettre aux établissements fabriquant des substances actives, à titre transitoire, de se conformer soit aux bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments, soit aux bonnes pratiques de fabrication relatives aux substances actives et aux dispositions des lignes directrices particulières appropriées des bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments,

Décide :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les principes de bonnes pratiques de fabrication sont définis en conformité avec les dispositions annexées à la présente décision.

**Art. 2.** – Les principes de bonnes pratiques de fabrication de la partie I, tels qu'annexés à la présente décision, sont applicables aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L. 5124-1 du code de la santé publique. Ils s'appliquent également aux opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage de médicaments expérimentaux réalisées par les pharmaciens des lieux de recherches autorisés pour ces opérations au titre du troisième alinéa de l'article L. 1121-13 du même code.

**Art. 3.** – Les principes de bonnes pratiques de fabrication de la partie II, tels qu'annexés à la présente décision, sont applicables aux établissements mentionnés à l'article L. 5138-1 du code de la santé publique se livrant à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments, y compris lorsqu'il s'agit de reconditionnement et de réétiquetage en vue de leur distribution.

A titre transitoire, jusqu'à la modification des dispositions relatives aux substances actives prévues dans la partie I annexées à la présente décision, qui interviendra par voie de conséquence à la suite de la modification de la partie I du guide européen des bonnes pratiques de fabrication publiée par la Commission européenne prise en application des directives 2001/82/CE et 2001/83/CE susvisées, les fabricants de substances actives peuvent se conformer soit aux bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments, soit aux bonnes pratiques de fabrication relatives aux substances actives et aux dispositions des lignes directrices particulières appropriées des bonnes pratiques de fabrication relatives aux médicaments.

**Art. 4.** – La décision du 6 juillet 2007 relative aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives et celle du 24 juillet 2009 relative aux bonnes pratiques de fabrication sont abrogées.

**Art. 5.** – Le directeur de l'inspection et des établissements est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 13 janvier 2011.

J. MARIMBERT

*Nota.* – Cette décision paraîtra, accompagnée de son annexe, au *Bulletin officiel protection sociale et solidarité* du ministère du travail, de l'emploi et de la santé sous le numéro 2011/8 bis.

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

#### Décision du 4 décembre 2013 relative aux bonnes pratiques de fabrication

NOR : AFSM1300211S

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu l'article 47 de la directive 2001/82/CE et la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001, modifiée par la directive 2011/62/UE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire et un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, ensemble le guide des bonnes pratiques de fabrication publié par la Commission européenne ;

Vu la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-5, L. 5124-1, L. 5138-1, L. 5138-3, R. 5124-1 et R. 5138-1 et suivants ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 15 octobre 2013 ;

Considérant les modifications successives apportées aux principes de bonnes pratiques de fabrication ;

Considérant l'introduction d'une nouvelle partie III dans le guide des bonnes pratiques de fabrication publié par la Commission européenne,

Décide :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les principes de bonnes pratiques de fabrication sont définis en conformité avec les dispositions annexées à la présente décision (1).

**Art. 2.** – Les principes de bonnes pratiques de fabrication de la partie I, tels qu'annexés à la présente décision, sont applicables aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L. 5124-1 du code de la santé publique. Ils s'appliquent également aux opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage de médicaments expérimentaux réalisées par les pharmaciens des lieux de recherches autorisés pour ces opérations au titre du troisième alinéa de l'article L. 1121-13 du même code.

**Art. 3.** – Les principes de bonnes pratiques de fabrication de la partie II, tels qu'annexés à la présente décision, sont applicables aux établissements mentionnés à l'article L. 5138-1 du code de la santé publique, se livrant à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments, y compris lorsqu'il s'agit de reconditionnement et de réétiquetage en vue de leur distribution.

**Art. 4.** – La nouvelle partie III, telle qu'annexée à la présente décision, recueille un ensemble de guides destinés à clarifier les attentes des autorités sanitaires en matière de fabrication de médicaments. Ces modèles de documents ont un caractère informatif.

**Art. 5.** – La décision du 13 janvier 2011 relative aux bonnes pratiques de fabrication est abrogée.

**Art. 6.** – Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 4 décembre 2013.

D. MARANINCHI

---

(1) Cette décision paraîtra, accompagnée de son annexe, au *Bulletin officiel* spécial du ministère des affaires sociales et de la santé n° 2014/1 bis.

## Annexe 11 – Exigences des BPF pour les médicaments à usage humain

Tableau 8 – Exigences des BPF pour les médicaments à usage humain (1/2)

Source : BPF n°2015/12 bis

	Exigences
Exigences humaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Personnel qualifié en nombre suffisant faisant preuve d’une expérience pratique</li> <li>▪ Personnel sensibilisé aux BPF : des formations initiales et continues contenant des instructions d’hygiène vis-à-vis de l’activité concernée seront dispensées</li> <li>▪ Hygiène du personnel importante</li> <li>▪ Rôle important de la direction : doit mettre à disposition tous les moyens nécessaires pour mettre en œuvre le système de gestion de la qualité, doit améliorer son efficacité et doit s’assurer de la mise en place des BPF</li> <li>▪ Postes clés : responsable de production, responsable qualité et le pharmacien (partie intégrante de la direction)</li> </ul>
Exigences matérielles	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les locaux et matériels doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer</li> <li>▪ L’agencement des locaux doit tendre à limiter les risques d’erreur et permet un nettoyage et entretien efficace → <b>Éviter le plus possibles les contaminations (y compris les croisées), dépôts de poussières etc.</b></li> <li>▪ Lieu de fabrication divisé en quatre zones : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zone de production</li> <li>○ Zone de stockage</li> <li>○ Zone de contrôle de la qualité</li> <li>○ Zone annexe</li> </ul> </li> <li>▪ Les opérations de maintenance ne doivent présenter aucun risque pour les produits</li> <li>▪ Nettoyage des équipements selon des procédures</li> <li>▪ Les équipements ne doivent pas être eux-mêmes une source de contamination</li> <li>▪ Canalisations doivent être étiquetées pour indiquer le contenu et le cas échéant le sens du flux</li> <li>▪ Matériel défectueux doit être retiré des zones de production</li> </ul>
Exigences documentaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Programme spécifique à l’hygiène qui comporte : des procédures relatives à la santé, l’hygiène et l’habillement du personnel. Ce programme sera dispensé par la direction lors de séances de formation</li> <li>▪ Documentation BPF nécessaire : spécifications, instruction de fabrication, de conditionnement et de contrôle, les Procédures Opératoires Standardisées (POS), protocoles, cahiers des charges, enregistrements, certificats d’analyses et rapports</li> <li>▪ Bonnes pratiques documentaires : saisies manuscrites claires, lisibles et indélébiles:</li> <li>▪ Documents de lot archivés un an après sa date de péremption ou cinq ans après sa libération</li> <li>▪ Des spécifications doivent être approuvées et datées pour les matières premières, produits finis et articles de conditionnement</li> <li>▪ Dossier de lot pour chaque lot fabriqué</li> <li>▪ Existence d’instructions de fabrication et de conditionnement</li> <li>▪ Procédures et enregistrement pour : la réception de MP, l’échantillonnage, les opérations de contrôles</li> </ul>

**Tableau 8 – Exigences des BPF pour les médicaments à usage humain (2/2)**

Source : BPF n°2015/12 bis

	Exigences
Exigences pour la production	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doit suivre des procédures bien définies</li> <li>▪ Matières premières correctement étiquetées : nom ou code interne, numéro de lot utilisé lors de la réception, statut du contenu, date de péremption</li> <li>▪ Stockage de façon ordonnée des produits en vue de permettre une séparation des lots lors de la rotation des stocks</li> <li>▪ A chaque étape de la production et lors du conditionnement, il faut protéger le produit de tout type de contamination</li> <li>▪ Tous les produits, récipients <i>etc.</i> doivent être étiquetés ou identifiés et ce à tout moment de la production</li> <li>▪ Processus de gestion du risque qualité doit être utilisé pour évaluer et contrôler les risques de contaminations croisées</li> <li>▪ Les mesures prises contre les contaminations ainsi que leur efficacité doivent être contrôlées</li> <li>▪ Mener une étude de validation pour gérer les modifications du process et le changement de formulation pour démontrer que cela donne systématiquement un produit de la qualité requise</li> <li>▪ Fournisseur de matières premières doit être approuvés et qualifié</li> <li>▪ Les résultats du processus de gestion du risque qualité doit servir de base pour définir la portée des mesures techniques et organisationnelles</li> <li>▪ Installations de fabrication dédiée et port de vêtements adaptés</li> </ul> <p><b>→ Vérification de la zone avant toute opération</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Étude des rendements de production</li> </ul>
Contrôle qualité	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Département indépendant des autres qui a les attributions suivantes : l'établissement, la validation et la mise en œuvre de toutes les procédures du contrôle de la qualité, la supervision du contrôle des échantillons de référence et/ou modèles des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis, contrôle de l'étiquetage et la stabilité des produits, participation aux enquêtes concernant la non qualité des produits <i>etc.</i></li> <li>▪ Les locaux des laboratoires doivent répondre aux exigences matérielles émises plus haut dans ce tableau</li> <li>▪ La documentation doit suivre les exigences documentaires émises plus haut dans ce tableau</li> <li>▪ Documents devant être facilement à disposition de ce département : spécifications, procédures pour l'échantillonnage, l'analyse et les enregistrements, les procédures concernant la qualification des instruments de mesure, procédure d'investigation des résultats hors spécifications, rapports de contrôle et d'analyse, données concernant la surveillance de l'environnement, dossier de validation des méthodes analytiques</li> <li>▪ Échantillonnage selon une procédure précisant la méthode, le matériel à utiliser, la quantité à prélever, le type et la nature du récipient à utiliser, les précautions à prendre, conditions de stockages et instructions de nettoyage</li> <li>▪ Récipients contenant les échantillons sont correctement étiquetés</li> <li>▪ Méthodes d'analyse validées et les contrôles en cours de production (même ceux effectués par l'équipe de production) doivent suivre des méthodes approuvées par l'équipe qualité</li> <li>▪ Programme de suivi de la qualité après la mise sur le marché pour détecter tout problème de stabilité</li> <li>▪ Le traitement des réclamations doit suivre une procédure bien spécifique et auto-inspection : Une enquête doit être ouverte si c'est un retour pour une non qualité : analyse des causes principales et CAPA (doivent être adaptées au défaut qualité)</li> </ul>

## Annexe 12 – Exigences des BPF pour les substances utilisées comme matières premières dans les médicaments

Tableau 9 – Exigences des BPF pour les substances utilisées comme matières premières dans les médicaments (1/4)

Source : BPF n°2015/12 bis

	Exigences
Exigences humaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existence d'une ou de plusieurs unités qualité indépendante de la production responsable de l'assurance qualité et de son contrôle</li> <li>▪ Les personnes autorisées à libérer les lots doivent être qualifiées</li> <li>▪ Le personnel doit faire preuve de bonnes pratiques d'hygiène</li> <li>▪ Personnel doit être formé aux BPF</li> <li>▪ Qualification du personnel</li> </ul>
Exigences matérielles	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les locaux et matériels doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à faciliter le nettoyage et pour éviter les erreurs et les contaminations</li> <li>▪ Laboratoires doivent être séparés des opérations de production</li> <li>▪ Système de ventilation, filtration de l'air et un système d'extraction peuvent être mis en place si nécessaire pour prévenir toute contamination croisée</li> <li>▪ Identification de la tuyauterie fixe et des équipements</li> <li>▪ Aucune substance utilisée pour la mise en œuvre des équipements ne doit contaminer le produit</li> <li>▪ Garder les équipements le plus possible fermés s'ils doivent être ouverts, prendre les précautions nécessaires contre les contaminations</li> <li>▪ Quand l'équipement est affecté à une production continue, il doit être nettoyé à des intervalles réguliers</li> <li>▪ Bâtiments doivent être propres et entretenus</li> <li>▪ Si besoin des procédures peuvent être établies pour l'utilisation de rodenticides, insecticides <i>etc.</i></li> <li>▪ Validation des systèmes informatiques</li> </ul>

**Tableau 9 – Exigences des BPF pour les substances utilisées comme matières premières dans les médicaments (2/4)**

Source : BPF n°2015/12 bis

	Exigences
Exigences documentaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toutes les activités relatives à la qualité doivent être définies, documentées et enregistrées quand elles sont réalisées</li> <li>▪ Des procédures doivent exister pour signaler aux responsables du management, les manquements au respect des BPF, les défauts produits et les actions s'y rattachant</li> <li>▪ Audits internes pour vérifier la conformité des substances actives aux BPF</li> <li>▪ Revues qualité produit doivent être conduites régulièrement avec l'objectif de valider la régularité du procédé</li> <li>▪ Procédures de nettoyage des équipements</li> <li>▪ Durée de conservation des documents doit être spécifiée</li> <li>▪ Tous les enregistrements relatifs à la production, aux contrôles et à la distribution doivent être conservés un an après la date de péremption et pour les substances actives avec des dates de recontrôles les enregistrements doivent être conservés trois ans après la distribution complète du lot</li> <li>▪ Dossier maître de production (nom de la substance active fabriquée, liste complète des matières premières, état précis des quantités ou des proportions de chaque matière première à utiliser en précisant les unités de mesure, lieu de production et les principaux équipements utilisés, instructions détaillées de production, instructions de stockage)</li> <li>▪ Dossier de production de lot (informations et contrôle pour chaque lot) : dates, identité des équipements utilisés, identification spécifique de chaque lot, valeurs réelles enregistrées pour les paramètres critiques du procédé, échantillonnage effectué, signatures des personnes qui réalisent et supervisent directement les étapes critiques du procédé, résultats des contrôles en cours de production, rendements réels obtenus, description des articles de conditionnement et d'étiquetage, étiquette représentative de la substance active, tout écart et l'enquête menée et les résultats des contrôles de libération)</li> <li>▪ Enregistrement des contrôles de laboratoire doivent contenir toutes les données issues de tous les contrôles réalisés pour s'assurer de la conformité aux spécifications et aux normes</li> <li>▪ Procédures pour décrire les méthodes d'échantillonnage, le contrôle, l'acceptation ou le refus des matières</li> <li>▪ Procédure pour les non-conformités (analyse des données, l'évaluation de l'existence d'un problème significatif, l'affectation des tâches pour les actions correctives et les conclusions)</li> <li>▪ Enregistrement de tous les rappels et retours selon une procédure écrite (nom et adresse du plaignant, nom de la personne ayant effectuée la réclamation, la nature de la réclamation, date de réception de la réclamation, mesure prise dès la prise en charge de la réclamation, toute mesure prise, réponse faite à l'auteur de la réclamation et la décision définitive)</li> </ul>

Tableau 9 – Exigences des BPF pour les substances utilisées comme matières premières dans les médicaments (3/4)

Source : BPF n°2015/12 bis

	Exigences
Exigences pour la production	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aucune matière ne doit être libérée ou utilisée avant son évaluation complète par l'équipe qualité</li> <li>▪ Plusieurs activités : réceptionner, identifier, échantillonner les matières entrantes, refuser ou libérer les intermédiaires de production et les substances actives, stocker les matières refusées en attente de décision, stocker les matières libérées, produire, conditionner, contrôler</li> <li>▪ Démontrer que la qualité de l'eau utilisée répond à son usage</li> <li>▪ Échantillonnage et contrôle en cours de procédé</li> <li>▪ Les étapes de fabrication sont réalisées de manière à prévenir les contaminations</li> <li>▪ Les matières premières doivent être préparées dans des conditions qui n'affecteront pas leur utilisation</li> <li>▪ Respect des durées limites du dossier maître de production pour assurer la qualité des intermédiaires et des substances actives</li> <li>▪ Les opérations de production doivent être réalisées de manière à prévenir la contamination des intermédiaires ou des substances actives par d'autres matières</li> <li>▪ Validation du procédé de fabrication, du nettoyage et des méthodes analytiques : « <i>informations documentées attestant que le procédé utilisé dans le cadre des paramètres établis, est capable de fonctionner efficacement et de manière reproductible pour produire un médicament répondant aux spécifications et caractéristiques qualitatives préalablement déterminées.</i> » Annexe 15 des BPF n°2015/12 bis et qualification des équipements</li> <li>▪ Identifier les paramètres critiques</li> <li>▪ Dès que des livraisons en vrac sont effectuées dans des citernes non dédiées l'absence de contamination croisée provenant des citernes doit être garantie (certificat de lavage, contrôles des impuretés et audit fournisseur)</li> <li>▪ Les rendements obtenus doivent être comparés aux rendements attendus (définis avec des limites appropriées sur la base de données antérieures) à des étapes définies du process. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé doivent faire l'objet d'enquête pour déterminer leur impact sur la qualité du produit</li> <li>▪ Tout écart doit être documenté et expliqué. Tout écart critique doit faire l'objet d'une enquête</li> <li>▪ Les matières doivent être stockées et manipulées de manière à éviter leur dégradation</li> <li>▪ Système doit être mis en place afin de pouvoir déterminer rapidement la localisation de chaque lot d'intermédiaire et/ou de substances actives distribué pour permettre son rappel</li> <li>▪ Application des bonnes pratiques de distribution</li> <li>▪ Système de maîtrise des modifications doit être établi pour évaluer toutes les modifications qui peuvent affecter la production et le contrôle des produits</li> <li>▪ Impact des modifications sur la qualité du produit doit être examiné</li> <li>▪ Quand livraison de la MP en vrac en citerne non dédiée, il faut s'assurer que le risque de contaminations croisées est limité par le biais de certificat de lavage ou audit fournisseur ou en contrôles des impuretés</li> <li>▪ Si lots NC, plusieurs possibilités :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Refus</li> <li>○ Retraitement standard ou spécifique ou récupération des matières</li> </ul> </li> </ul>

**Tableau 9 – Exigences des BPF pour les substances utilisées comme matières premières dans les médicaments (4/4)**

Source : BPF n°2015/12 bis

	Exigences
Contrôle qualité	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les contrôles en cours de procédé et leurs critères d'acceptation doivent être définis sur la base des informations collectées pendant la phase de développement ou données historiques</li> <li>▪ Les contrôles en cours de procédé critiques doivent être établis par écrit et approuvés par l'unité qualité</li> <li>▪ Les contrôles peuvent être effectués par le personnel qualifié du département production</li> <li>▪ Procédures pour décrire les méthodes d'échantillonnage</li> <li>▪ Un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matière. Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer dès lors que le fabricant possède un système d'évaluation des fournisseurs</li> <li>▪ Les appareils de contrôle, de pesée, de mesure, de surveillance et de test qui sont critiques pour assurer la qualité des intermédiaires et des surveillances actives, doivent être étalonnés conformément à des procédures écrites et à un planning établi</li> <li>▪ Étalonnage effectué selon des standards de référence et les enregistrements des étalonnages doivent être conservés</li> <li>▪ Les instruments non conformes ne doivent pas être utilisés</li> <li>▪ Les écarts constatés aux critères d'étalonnage sur des instruments critiques doivent faire l'objet d'une enquête afin de déterminer s'ils ont pu avoir un impact sur la qualité des substances actives</li> <li>▪ Toutes les spécifications, tous les plans d'échantillonnage et toutes les procédures de contrôle doivent être scientifiquement fondés et appropriés pour assurer que les MP, substances actives etc. sont conformes à des standards établis de qualité et/ou de pureté</li> <li>▪ Contrôles de laboratoire doivent être suivis et documentés</li> <li>▪ Tout résultat obtenu NC doit faire l'objet d'une enquête et être documenté selon une procédure</li> <li>▪ Contrôle sur chaque lot d'intermédiaire et de substances actives pour déterminer leur conformité aux spécifications</li> <li>▪ Établir un profil d'impuretés</li> <li>▪ Un certificat d'analyse par analyse de lot (nom de la substance active, numéro de lot et sa date de libération, datés et signés par le personnel autorisé de l'unité qualité)</li> <li>▪ Programme documenté de contrôle continu de la stabilité doit être conçu pour surveiller les caractéristiques des substances actives</li> <li>▪ Échantillons conservés un an après la date de péremption et il doit être stocké dans les mêmes conditions que la substance active</li> <li>▪ Traitement des réclamations selon une procédure bien définie</li> <li>▪ Évaluation du fournisseur qui donne la preuve qu'il est capable de fournir des matières respectant les spécifications</li> </ul>

## Annexe 13 – Annexe 6 des BPF « Fabrication des gaz médicaux »

### ANNEXE 6 : FABRICATION DES GAZ MEDICINAUX

#### PRINCIPE

Les gaz qui répondent à la définition du médicament donnée par la directive 2001/83/CE (ci-dessous nommés « gaz médicaux ») sont soumis aux dispositions de cette directive, notamment à celles qui concernent leur fabrication. A cet égard, cette annexe traite de la fabrication des gaz substances actives et des gaz médicaux.

La limite entre la fabrication de la substance active et celle du médicament doit être clairement établie dans chaque dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Normalement, les étapes de production et de purification du gaz appartiennent au domaine de la fabrication de la substance active. Les gaz entrent dans le champ pharmaceutique à partir du premier stockage de gaz destiné à un usage pharmaceutique.

La fabrication des gaz substances actives doit être effectuée conformément aux exigences de la partie II de ce guide, à celles de la partie correspondante de cette annexe, et à celles des autres annexes dans la mesure où celles-ci lui sont applicables.

La fabrication des gaz médicaux doit être effectuée conformément aux exigences de la partie I de ce guide, à celles de la partie correspondante de cette annexe, et à celles des autres annexes dans la mesure où celles-ci lui sont applicables.

Dans les cas exceptionnels de procédés en continu pour lesquels aucun stockage intermédiaire de gaz n'est possible entre la fabrication du gaz substance active et celle du gaz médicinal, l'ensemble du procédé (depuis les matières premières de la substance active jusqu'au médicament produit fini) doit être considéré comme appartenant au domaine pharmaceutique. Ceci doit alors être clairement indiqué dans le dossier d'AMM.

L'annexe ne couvre pas la fabrication et la manipulation des gaz médicaux dans les établissements de santé, sauf si les opérations effectuées sont assimilées à des opérations de préparation ou de fabrication industrielles. Toutefois, certaines parties pertinentes de cette annexe peuvent servir de règles de base pour ces activités.

#### FABRICATION DES GAZ SUBSTANCES ACTIVES

Les gaz substances actives peuvent être préparés par synthèse chimique ou être obtenus à partir de sources naturelles puis être si nécessaire soumis à des étapes de purification (comme c'est le cas, par exemple, dans les unités de séparation de l'air).

1. Les procédés relevant de ces deux voies d'obtention de gaz substances actives doivent se conformer à la partie II des exigences générales. Toutefois :
  - (a) les exigences relatives aux matières premières de substances actives (partie II chapitre 7) ne s'appliquent pas à la production de gaz substances actives par séparation de l'air (le fabricant doit néanmoins s'assurer que la qualité de l'air ambiant convient au procédé établi et que ses évolutions n'affectent pas la qualité du gaz substance active).
  - (b) les exigences relatives aux études de suivi de la stabilité (partie II point 11.5) destinées à confirmer les conditions de conservation et les dates de péremption / réanalyse (partie II point 11.6) ne s'appliquent pas si les études initiales de stabilité ont été remplacées par des données bibliographiques (voir Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00) ; et

- (c) les exigences relatives aux échantillons de référence et échantillons modèles (partie II point 11.7) ne s'appliquent pas aux gaz substances actives, sauf indication contraire.
- 2. Lors de la production de gaz substances actives par un procédé en continu (séparation de l'air par exemple), les critères de qualité doivent faire l'objet d'une surveillance en continu. Les résultats de cette surveillance doivent être conservés de manière à permettre le suivi de leur évolution dans le temps.
- 3. En outre :
  - (a) les transferts et livraisons de gaz substances actives en vrac doivent être effectués conformément aux exigences applicables aux gaz médicaux (points 19 à 21 de cette annexe) ;
  - (b) le remplissage de gaz substances actives en bouteilles ou réservoirs cryogéniques mobiles doit être effectué conformément aux exigences applicables aux gaz médicaux (points 22 à 37 de cette annexe), en complément des exigences du chapitre 9 de la partie II de ce guide.

#### FABRICATION DES GAZ MÉDICAUX

La fabrication des gaz médicaux se déroule généralement en circuit fermé. La contamination du produit par l'environnement est donc minimale. Des risques de contamination (ou de contamination croisée par d'autres gaz) existent cependant en raison, notamment, de la réutilisation des récipients.

- 4. Les exigences applicables aux bouteilles s'appliquent de la même manière aux cadres de bouteilles (à l'exception du stockage et du transport sous abri).

#### Personnel

- 5. Tous les membres du personnel impliqués dans la fabrication et la distribution des gaz médicaux doivent recevoir une formation appropriée aux BPF traitant spécifiquement de ce type de produits. Ils doivent être conscients des aspects critiques importants et des dangers potentiels que présentent ces produits pour les patients. Les conducteurs de camions doivent être inclus dans les programmes de formation.
- 6. Le personnel des sous-traitants prestataires dont les interventions peuvent affecter la qualité des gaz médicaux (comme le personnel en charge de la maintenance des bouteilles ou robinets) doit être formé de façon appropriée.

#### Locaux et matériel

##### *Locaux*

- 7. Les bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles doivent être vérifiés, préparés, remplis et stockés dans des zones distinctes de celles occupées par des gaz non médicaux, et il ne doit y avoir aucun échange de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles entre ces zones. Des bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles de gaz non médicaux peuvent cependant être vérifiés, préparés, remplis et stockés dans les mêmes zones si les gaz concernés répondent aux mêmes spécifications que les gaz médicaux et si les opérations de fabrication sont effectuées conformément aux BPF.

14. Les rampes de remplissage doivent être dédiées à un gaz médicinal donné ou à un mélange donné de gaz médicinaux. Dans des cas exceptionnels, le remplissage sur des rampes de gaz médicinaux de gaz destinés à d'autres usages médicaux peut être acceptable à condition que cela soit justifié et effectué sous contrôle. Dans ce cas, la qualité du gaz destiné à d'autres usages médicaux doit être au moins égale à celle du gaz médicinal et les BPF doivent être appliquées. Les remplissages doivent être alors effectués par campagnes.
15. Les opérations de réparation et d'entretien des équipements (y compris les opérations de nettoyage et de purge) ne doivent pas affecter la qualité des gaz médicinaux. Des procédures doivent notamment décrire les mesures à prendre après toute intervention de réparation ou d'entretien ayant impliqué la rupture de l'intégrité du système. Plus précisément, il doit être démontré préalablement à la remise en service de la ligne que l'équipement est exempt de toute contamination susceptible d'affecter la qualité du produit fini. Les enregistrements doivent être conservés.
16. Les mesures à prendre lorsqu'une citerne mobile est remise en service pour le transport de gaz médicinaux (après transport de gaz non médicinal dans les conditions mentionnées au point 12, ou après une opération d'entretien) doivent être décrites dans une procédure. Des contrôles analytiques doivent être effectués.

#### Documentation

17. Les données figurant dans les dossiers de lot doivent permettre d'assurer la traçabilité des étapes importantes des opérations de remplissage de chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile. Selon les cas, il convient d'enregistrer les données suivantes :
  - (a) nom du produit ;
  - (b) numéro de lot ;
  - (c) date et heure de l'opération de remplissage ;
  - (d) identification de la (des) personne(s) en charge des étapes importantes (exemple : vide de ligne, réception, préparation avant remplissage, remplissage, etc.) ;
  - (e) référence(s) du (des) lots des gaz utilisé(s), tel(s) que mentionné(s) au point 22, et statut de ces gaz ;
  - (f) équipement utilisé (par exemple : rampe de remplissage) ;
  - (g) nombre de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles avant remplissage, numéros individuels d'identification et capacité en eau de ces récipients ;
  - (h) opérations effectuées préalablement au remplissage (voir point 30) ;
  - (i) paramètres clefs nécessaires pour garantir un remplissage correct dans des conditions standards ;
  - (j) résultats des contrôles appropriés permettant de s'assurer que les bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles ont été remplis ;
  - (k) un exemplaire d'étiquette de lot ;
  - (l) spécifications du produit fini et résultats des essais du contrôle de la qualité (avec le statut métrologique des équipements analytiques) ;

- (m) nombre de bouteilles / réservoirs cryogéniques mobiles refusés, numéros individuels d'identification de ces récipients et motifs des refus ;
  - (n) description de tout incident ou évènement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;
  - (o) déclaration de certification par la personne qualifiée, date et signature.
18. Les enregistrements relatifs à chaque lot de gaz destiné à alimenter un réservoir fixe d'établissement de santé doivent être conservés. Ces enregistrements doivent, selon les cas, inclure les éléments suivants :
- (a) nom du produit ;
  - (b) numéro de lot ;
  - (c) identification du réservoir cryogénique fixe (ou de la citerne mobile) contenant le lot de gaz à l'étape de sa certification ;
  - (d) date et heure de l'opération de remplissage ;
  - (e) identification de la (des) personne(s) en charge du remplissage de ce réservoir cryogénique fixe (ou citerne mobile) ;
  - (f) référence de la citerne mobile (ou du réservoir cryogénique fixe) d'approvisionnement, référence du gaz ainsi livré si applicable ;
  - (g) tout détail pertinent concernant l'opération de remplissage ;
  - (h) spécifications du produit et résultats des essais du contrôle de la qualité (avec le statut métrologique des équipements analytiques) ;
  - (i) description de tout incident ou évènement inhabituel, et autorisation signée pour toute dérogation aux instructions de remplissage ;
  - (j) déclaration de certification par la personne qualifiée, date et signature.

## **Production**

### ***Transferts et livraisons de gaz cryogéniques et liquéfiés***

19. Depuis le premier réservoir de stockage, les transferts de gaz cryogéniques ou liquéfiés, ainsi que les contrôles effectués avant ces transferts, doivent être réalisés selon des procédures validées rédigées afin d'éviter toute possibilité de contamination. Les lignes de transfert doivent être équipées de clapets anti-retour ou de tout autre système alternatif approprié. Les flexibles de connexion, tuyaux de raccordement et raccords doivent être balayés par le gaz concerné avant utilisation.
20. Les tuyaux de transfert utilisés pour le remplissage des réservoirs cryogéniques fixes et des citernes mobiles doivent être munis de raccords spécifiques aux produits. L'utilisation d'adaptateurs permettant le raccordement de réservoirs cryogéniques fixes et de citernes mobiles non dédiés au même gaz doit être contrôlée de façon adéquate.
21. Des livraisons de gaz peuvent être ajoutées à des réservoirs cryogéniques fixes contenant la même qualité définie de gaz, à condition que l'analyse d'un échantillon montre que la qualité du gaz livré est satisfaisante. Le prélèvement peut être fait sur le gaz devant être livré ou dans le réservoir cryogénique fixe après livraison.

*Note : des dispositions particulières concernant le remplissage de réservoirs fixes installés chez les clients figurent au point 42.*

#### **Remplissage et étiquetage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles**

22. Avant remplissage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles, le (les) gaz doivent être définis en tant que lots, contrôlés selon leurs spécifications et acceptés en vue du remplissage.
23. Dans le cas de procédés en continu comme ceux mentionnés dans « Principe », des contrôles en cours suffisants doivent apporter l'assurance que le gaz est conforme à ses spécifications.
24. Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être conformes aux spécifications techniques appropriées et à toute exigence de l'AMM. Ils doivent être dédiés à un gaz médicinal donné ou à un mélange donné de gaz médicinaux. Les bouteilles doivent être peintes de la couleur correspondant aux normes en vigueur. Elles doivent de préférence être équipées de robinets à pression résiduelle positive avec mécanismes anti-retour afin d'assurer une protection adéquate contre les contaminations.
25. Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être vérifiés avant leur première utilisation en production, et doivent être convenablement entretenus. La maintenance des dispositifs portant un marquage CE doit répondre aux instructions des fabricants de ces dispositifs.
26. Les vérifications et opérations d'entretien ne doivent pas affecter la qualité ni avoir d'impact sur la sécurité du médicament. L'eau utilisée pour l'épreuve hydraulique des bouteilles doit être de qualité au moins équivalente à celle de l'eau potable.
27. Dans le cadre des vérifications et opérations de maintenance, les bouteilles doivent être soumises à un examen visuel interne, avant montage du robinet, pour s'assurer qu'elles ne sont pas contaminées par de l'eau ou d'autres contaminants. Ceci doit être effectué :
  - quand elles sont neuves avant première mise en service pour un usage pharmaceutique ;
  - après toute épreuve hydraulique ou test équivalent si le robinet a été retiré ;
  - chaque fois que le robinet est remplacé.Après montage, le robinet doit être maintenu fermé pour éviter l'introduction de contaminants dans la bouteille. Tout doute sur l'état interne de la bouteille doit conduire à retirer le robinet et examiner l'intérieur de la bouteille pour s'assurer de l'absence de contamination.
28. Les opérations d'entretien et de réparation des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets sont de la responsabilité du fabricant du médicament. S'il est fait appel à des sous-traitants prestataires, ceux-ci doivent avoir été approuvés et des contrats comportant des cahiers des charges techniques doivent avoir été établis. Ces sous-traitants prestataires doivent être audités pour s'assurer qu'ils respectent des standards appropriés.
29. Un système doit permettre d'assurer la traçabilité des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets.

*Note : des dispositions particulières concernant le remplissage de réservoirs fixes installés chez les clients figurent au point 42.*

#### **Remplissage et étiquetage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles**

22. Avant remplissage des bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles, le (les) gaz doivent être définis en tant que lots, contrôlés selon leurs spécifications et acceptés en vue du remplissage.
23. Dans le cas de procédés en continu comme ceux mentionnés dans « Principe », des contrôles en cours suffisants doivent apporter l'assurance que le gaz est conforme à ses spécifications.
24. Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être conformes aux spécifications techniques appropriées et à toute exigence de l'AMM. Ils doivent être dédiés à un gaz médicinal donné ou à un mélange donné de gaz médicinaux. Les bouteilles doivent être peintes de la couleur correspondant aux normes en vigueur. Elles doivent de préférence être équipées de robinets à pression résiduelle positive avec mécanismes anti-retour afin d'assurer une protection adéquate contre les contaminations.
25. Les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets doivent être vérifiés avant leur première utilisation en production, et doivent être convenablement entretenus. La maintenance des dispositifs portant un marquage CE doit répondre aux instructions des fabricants de ces dispositifs.
26. Les vérifications et opérations d'entretien ne doivent pas affecter la qualité ni avoir d'impact sur la sécurité du médicament. L'eau utilisée pour l'épreuve hydraulique des bouteilles doit être de qualité au moins équivalente à celle de l'eau potable.
27. Dans le cadre des vérifications et opérations de maintenance, les bouteilles doivent être soumises à un examen visuel interne, avant montage du robinet, pour s'assurer qu'elles ne sont pas contaminées par de l'eau ou d'autres contaminants. Ceci doit être effectué :
  - quand elles sont neuves avant première mise en service pour un usage pharmaceutique ;
  - après toute épreuve hydraulique ou test équivalent si le robinet a été retiré ;
  - chaque fois que le robinet est remplacé.Après montage, le robinet doit être maintenu fermé pour éviter l'introduction de contaminants dans la bouteille. Tout doute sur l'état interne de la bouteille doit conduire à retirer le robinet et examiner l'intérieur de la bouteille pour s'assurer de l'absence de contamination.
28. Les opérations d'entretien et de réparation des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets sont de la responsabilité du fabricant du médicament. S'il est fait appel à des sous-traitants prestataires, ceux-ci doivent avoir été approuvés et des contrats comportant des cahiers des charges techniques doivent avoir été établis. Ces sous-traitants prestataires doivent être audités pour s'assurer qu'ils respectent des standards appropriés.
29. Un système doit permettre d'assurer la traçabilité des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets.

35. Chaque bouteille remplie doit faire l'objet de contrôles de fuite par une méthode appropriée, préalablement à la mise en place du système de garantie d'inviolabilité (voir point 36). La méthode utilisée ne doit pas induire de risque de contamination au niveau du port de sortie du robinet, et le test doit être effectué, le cas échéant, après prélèvement pour contrôle de la qualité.
36. Après remplissage, les robinets des bouteilles doivent être munis de protections contre les contaminations. Les bouteilles et les réservoirs cryogéniques mobiles doivent être munis de systèmes de garantie d'inviolabilité.
37. Chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile doit être étiqueté. Le numéro de lot et la date de péremption peuvent figurer sur une étiquette distincte.
38. Dans le cas de gaz médicaux produits par mélange de deux gaz ou plus (en ligne avant remplissage ou directement dans les bouteilles), le procédé de mélange doit être validé afin de garantir que les gaz sont correctement mélangés dans chaque bouteille et que le mélange est homogène.

#### Contrôle de la qualité

39. Chaque lot de gaz médical (bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles, réservoirs fixes d'établissement de santé) doit être analysé selon les exigences du dossier d'AMM et être certifié.
40. Sauf dispositions différentes requises par l'AMM, le plan d'échantillonnage et les analyses à effectuer doivent, dans le cas des bouteilles, se conformer aux exigences qui suivent.
  - (a) Lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz simple sur une rampe multi-bouteilles, le gaz d'au moins une bouteille doit être analysé (identité et dosage), par cycle de remplissage i.e. chaque fois que les bouteilles sont changées sur la rampe.
  - (b) Lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz simple une à une, le gaz d'au moins une bouteille par cycle de remplissage continu doit être analysé (identité et dosage). A titre d'exemple, un cycle de remplissage continu peut correspondre à la production d'une équipe utilisant le même matériel et le même lot de gaz en vrac pendant une période donnée.
  - (c) Dans le cas d'un gaz médical produit par mélange dans les bouteilles de deux gaz ou plus sur la même rampe, chaque composant doit être analysé (identité et dosage) dans chacune des bouteilles. En ce qui concerne les excipients éventuels, le contrôle de l'identité peut être réalisé sur une bouteille par cycle de remplissage sur rampe multi-bouteilles (ou par cycle de remplissage continu si les bouteilles sont remplies une à une). Le nombre de bouteilles analysées peut être moindre si un système de remplissage automatisé et validé est mis en œuvre.
  - (d) Les gaz prémélangés doivent suivre les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz simples si le mélange de gaz est analysé en ligne en continu avant remplissage.

Les gaz prémélangés doivent suivre les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz médicaux produits par mélange des gaz dans les bouteilles si le mélange de gaz n'est pas analysé en ligne en continu avant remplissage.

Le contrôle de la teneur en eau doit être effectué sauf justification.

D'autres procédures d'échantillonnage et d'analyse procurant un niveau d'assurance qualité au moins équivalent peuvent être justifiées.

41. Sauf si des dispositions différentes sont requises par l'AMM, les contrôles produits finis des réservoirs cryogéniques mobiles doivent comporter l'identité et le dosage sur chacun des réservoirs. Il ne peut être réalisé d'analyses par lots que s'il a été démontré que les paramètres critiques du gaz résiduel de chaque réservoir ont été maintenus.
42. Il n'est pas nécessaire que les réservoirs cryogéniques conservés par les clients (réservoirs fixes d'établissements de santé ou réservoirs patients), qui sont rereplis sur place à partir de citernes mobiles dédiées, soient échantillonnés après remplissage si la livraison est accompagnée d'un certificat d'analyse du contenu de la citerne mobile. Toutefois, il doit être démontré que les spécifications du gaz du réservoir sont conservées tout au long des remplissages successifs.
43. Sauf indication contraire, l'échantillonnage (échantillons de référence et échantillons modèles) n'est pas requise.
44. La mise en place de programmes de suivi des stabilités n'est pas requise dans les cas où les études de stabilité initiales ont été remplacées par des données bibliographiques (voir la « Note for Guidance CPMP/QWP/1719/00 »).

#### **Transport des gaz conditionnés**

45. Les bouteilles remplies et les réservoirs patients doivent être protégés pendant leur transport de telle manière, notamment, qu'ils soient livrés aux clients dans un état de propreté compatible avec l'environnement dans lequel ils doivent être utilisés.

---

## GLOSSAIRE

### **Bouteille**

Réceptacle généralement cylindrique, adapté aux gaz comprimés, liquéfiés ou dissous, muni d'un dispositif de régulation de la sortie spontanée du gaz, à pression atmosphérique et température ambiante.

### **Cadre de bouteilles**

Ensemble de bouteilles maintenues entre elles, reliées par une tubulure multivoies, et qui sont transportées et utilisées en tant qu'unité.

### **Citerne mobile**

Réceptacle isolé thermiquement, fixé sur un véhicule pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique.

### **Clapet anti-retour**

Clapet permettant un flux de gaz unidirectionnel seulement.

### **Epreuve hydraulique**

Contrôle effectué conformément aux réglementations nationales ou internationales afin de s'assurer que les récipients sous pression peuvent résister à des pressions allant jusqu'à celle de calcul de l'épaisseur minimale de leurs parois.

#### **Gaz**

Toute substance se trouvant entièrement à l'état gazeux à 1,013 bar et +20°C ou dont la pression de vapeur excède 3 bars à + 50°C.

#### **Gaz comprimé**

Gaz qui, lors qu'il est conditionné sous pression pour le transport, est entièrement gazeux à toutes les températures au dessus de -50°C.

#### **Gaz cryogénique**

Gaz qui se liquéfie à 1,013 bar à des températures inférieures à -150°C.

#### **Gaz liquéfié**

Gaz qui, lorsqu'il est conditionné pour le transport, est partiellement liquide (ou solide) à une température au dessus de -50°C.

#### **Gaz médicinal**

Tout gaz ou mélange de gaz répondant à la définition du médicament selon la directive 2001/83/CE.

#### **Gaz substance active**

Tout gaz destiné à être une substance active pour un médicament.

#### **Impureté résiduelle théorique maximale**

Impureté gazeuse provenant d'une éventuelle rétopollution et subsistant après le processus de prétraitement avant remplissage. Le calcul de l'impureté résiduelle théorique maximale ne s'applique qu'aux gaz comprimés et suppose que les gaz se comportent comme des gaz parfaits.

#### **Mettre à l'air**

Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système en abaissant sa pression jusqu'à 1,013 bar, en ouvrant le récipient / système à l'atmosphère.

#### **Purger**

Retirer le gaz résiduel d'un récipient / système par pressurisation avec le gaz concerné puis mise à l'air à 1,013 bar.

#### **Rampe de remplissage**

Equipement ou appareillage conçu pour permettre de vider et remplir simultanément un ou plusieurs récipients.

## **Réceptient**

Un réceptient est un réservoir cryogénique (réservoir fixe, citerne mobile ou tout autre type de réservoir cryogénique mobile), une bouteille, un cadre de bouteilles ou tout autre conditionnement en contact direct avec le gaz.

### **Réservoir cryogénique fixe**

Réceptient fixe isolé thermiquement, conçu pour le stockage de gaz liquéfié ou cryogénique.

### **Réservoir cryogénique mobile**

Réceptient mobile isolé thermiquement conçu pour maintenir son contenu à l'état liquide. Ce terme n'inclut pas les citernes mobiles.

### **Réservoir patient**

Réservoir cryogénique mobile conçu pour contenir de l'oxygène liquide et dispenser de l'oxygène gazeux au domicile des patients.

## **Robinet**

Dispositif permettant d'ouvrir ou fermer des réceptients.

### **Robinet à pression résiduelle positive**

Robinet de bouteille qui maintient dans la bouteille, après utilisation, une pression positive supérieure à la pression atmosphérique afin de prévenir toute contamination interne.

## **Séparation de l'air**

Séparation de l'air atmosphérique en ses constituants gazeux par distillation fractionnée à températures cryogéniques.

## **Tirer au vide**

Retirer le gaz résiduel d'un réceptient / système en abaissant la pression à une valeur inférieure à 1,013 bar par un système de mise sous vide.

*Note : Les dispositions relatives aux réservoirs cryogéniques fixes situés dans des lieux dépendant d'établissements de santé s'appliquent également à ceux qui sont situés dans des lieux dépendant de structures dispensatrices d'oxygène à domicile.*

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PARTIE 1 – VERS UNE GESTION DE LA QUALITÉ PILOTÉE PAR LE RISQUE</b> .....	<b>2</b>
1.1 – Qu'est-ce qu'un risque ? .....	2
1.1.1 – Étymologie et origine du mot .....	2
1.1.2 – Quelques définitions officielles .....	3
1.1.3 – Définition d'un risque .....	4
1.2 – La maîtrise des risques .....	6
1.2.1 – Étymologie et définitions officielles .....	6
1.2.2 – Que dit la bibliographie ? .....	7
1.2.3 – Notion de maîtrise des risques .....	7
1.3 – La gestion des risques .....	8
1.3.1 – Maîtrise des risques vs gestion des risques .....	13
1.4 – Risques et qualité .....	13
<b>PARTIE 2 – L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : POIDS ET ENJEUX</b> .....	<b>15</b>
2.1 – L'industrie pharmaceutique, secteur à influence mondiale .....	15
2.1.1 – Quelques chiffres mondiaux .....	15
2.1.2 – Les marchés français et européen .....	16
2.1.2.1 – Les exportations .....	16
2.1.2.2 – Les importations .....	17
2.2 – Le médicament : le produit de l'industrie pharmaceutique .....	17
2.2.1 – Historique .....	18
2.2.1.1 – L'Antiquité .....	18
2.2.1.2 – Moyen Âge et Renaissance .....	20
2.2.1.3 – XVII <sup>ème</sup> et XIX <sup>ème</sup> siècles : de la plante au principe actif .....	21
2.2.1.4 – XIX <sup>ème</sup> siècle à nos jours : le médicament, objet industriel .....	23
2.2.1.4 – Bilan .....	23
2.2.2 – Définition et composition actuelle du médicament .....	25
2.2.2.1 – Définition juridique .....	25
2.2.2.2 – Constituants du médicament .....	25
2.2.3 – Développement et cycle de vie .....	26
2.2.2.3 – Enjeux liés aux médicaments .....	27
2.3 – Mieux contrôler la qualité des médicaments : une question de santé .....	27

2.3.1 – Exemples de non gestion de la qualité.....	27
2.3.1.1 – Désastre de Massengill (1937) .....	27
2.3.1.2 – Contamination au phénobarbital (1941).....	28
2.3.1.3 – Tylenol (1982).....	28
2.3.1.4 – Héparine contaminée (2008).....	29
2.3.1.5 – Bilan .....	29
2.3.2 – La fabrication industrielle .....	30
<b>PARTIE 3 – RÉFÉRENTIELS ET GUIDES EN VIGUEUR APPLICABLES POUR LE MANAGEMENT DES RISQUES.....</b>	<b>31</b>
3.1 – Référentiels génériques de management des risques .....	31
3.1.1 – L’ISO 31 000 : 2009 .....	31
3.1.2 – COSO 2 .....	32
3.1.3 – L’industrie pharmaceutique vis-à-vis de ces référentiels.....	33
3.2 – Le cas particulier de l’industrie pharmaceutique .....	34
3.2.1 – Généralités sur les BPF .....	34
3.2.1.1 – Historique .....	34
3.2.2 – Pour répondre à quels enjeux ?.....	37
3.2.2.1 – Enjeux européens .....	37
3.2.2.2 – Enjeux internationaux .....	37
3.2.3 – De quoi s’agit-il ? .....	38
3.2.4 – Construction du référentiel BPF 2015/12 bis .....	38
3.2.4.1 – Définitions .....	38
3.2.4.2 – Première partie du guide.....	39
3.2.4.3 – Deuxième partie du guide .....	39
3.2.4.4 – Troisième partie du guide.....	40
3.2.4.5 – Annexes .....	41
3.3 – Exigences des BPF.....	42
3.3.1 – Pour les médicaments à usage humain.....	42
3.3.2 – Pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.....	43
3.3.3 – Bilan et principes .....	45
<b>PARTIE 4 – EN QUOI LES BPF PERMETTENT AUX INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES DE GÉRER ET MAÎTRISER LEURS RISQUES ? .....</b>	<b>46</b>
4.1 – Les BPF sur le terrain : l’exemple d’Air Liquide (confidentiel).....	46
4.1.1 – Réception de la matière première.....	46

4.1.2 – Production .....	47
4.1.2.1 – Contrôles .....	47
4.1.2.2 – Qualification des équipements.....	47
4.1.2.3 – Validation du procédé .....	48
4.1.2.4 – Maintenance et nettoyage .....	49
4.1.3 – Analyses .....	49
4.1.4 – Personnel.....	51
4.1.5 – Documentation et gestion.....	51
4.1.5.1 – Pyramide documentaire .....	51
4.1.5.2 – Le dossier de lot.....	51
4.1.5.3 – Documents pour la validation .....	52
4.1.5.4 – Système de gestion des modifications .....	52
4.1.5.5 – Plans d'actions et audits .....	53
4.1.5.6 – Système de gestion documentaire.....	53
4.2 – La qualité au cœur de la stratégie .....	53
4.2.1 – La connaissance des dangers et les analyses de risques .....	55
4.2.2 – La qualification du personnel et des équipements .....	56
4.2.2.1 – Qualification du personnel .....	56
4.2.2.2 – Qualification des équipements.....	57
4.2.3 – La qualité du produit au cœur de la production .....	57
4.2.4 – Bilan .....	59
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>60</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>61</b>

## RÉSUMÉ - ABSTRACT

**Clara MERLEN**

---

### LA GESTION ET MAÎTRISE DES RISQUES DES PROCÉDES DE FABRICATION : LE CAS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Le risque est une notion grandissante qui n'épargne pas l'industrie pharmaceutique. De nombreuses crises sanitaires ont permis de placer la qualité des médicaments au premier plan car ces crises ont des impacts négatifs (financiers, sanitaires *etc.*) non négligeables sur les entreprises de la santé. Le management de ces risques est désormais essentiel. Or, l'étape de fabrication du médicament tend à être l'étape la plus sensible ; le procédé peut être exposé à divers dangers (physiques, biologiques et/ou chimiques). Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) se démarquent de référentiels de risk management plus génériques car offrent aux industriels des moyens opérationnels. Néanmoins, en quoi permettent-elles la gestion et la maîtrise de ces risques ? La production de protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) par Air Liquide a permis d'illustrer une application terrain des BPF et d'amorcer le début de la réflexion. Elle s'est appuyée sur trois hypothèses : la première étant : l'application des BPF permet la connaissance des dangers et la réalisation d'analyses de risques, la deuxième : la qualification du personnel et des équipements est un élément nécessaire pour assurer la gestion et la maîtrise et la troisième : les BPF placent la qualité du produit au cœur de la production. L'ensemble de ces hypothèses ont été validées car les BPF embrassent un grand nombre d'éléments opérationnels et organisationnels permettant de placer la qualité du produit au cœur de la stratégie de ces industries.

**Mots clés : risques – sécurité sanitaire – fabrication – qualité – BPF – gestion – maîtrise – stratégie**

---

### THE MANAGEMENT AND THE CONTROL OF THE RISK OF THE MANUFACTURING PROCESS : THE CASE OF THE PHARMECEUTICAL INDUSTRY

The risk is a growing notion which also concerns the pharmaceutical industry. Many health crises allow to bring the medicines quality to the forefront because these crises have some negative and important effects (financial, health effects...) and strike/hit the health firms. So the management of these risks is now essential. Nevertheless, the manufacturing step of the medicine trends towards being the harder one: indeed, it is possible that the process is exposed to several dangers (physical, biological and/or chemical dangers). The Good Manufacturing Practices (GMP) provides operational means and stands out from some more generic risk management reference documents. However, how can the BPF enable the management and the control of these risks? The nitrous oxide production by Air Liquide gave an example of a practical application of the BPF and initiated the beginning of the reflection. This reflection was based on the three following hypotheses: the application of the GMP makes possible the identification of the dangers and the realization of risk analysis (first), the qualification of the staff as the reliability and the compliance of the equipments are essential in order to insure the management and the control (second) and the quality of the product is at the heart of the production (third).

All the hypotheses were approved because the GMP adheres to many operational and organizational elements and as the result, the quality of the product constitutes the heart of the firm strategy.

**Key words : risk – health safety – production – quality – GMP – management – control – strategy**