

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2021

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement
Le 28 juin 2021 à POITIERS
Par Madame CAGNAT Amélie
Née le 25 octobre 1993

Gestion Qualité de la crise de la COVID-19 en établissement
pharmaceutique producteur de médicaments

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard FAUCONNEAU

Membre : Madame Marie KLINNIK Docteure en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Christophe OLIVIER



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Gylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maitres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maitres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

Remerciements

Je voudrais remercier toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de cette thèse et à me soutenir en cela.

Tout d'abord, je remercie vivement Monsieur le Professeur Jean-Christophe OLIVIER pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et pour tous les précieux conseils et indications qu'il m'a prodigués.

Je remercie également cordialement Monsieur le Professeur Bernard FAUCONNEAU d'avoir accepté d'être le président de jury. Je remercie chaleureusement Marie KLINNIK, pour en être membre, mais également pour son amitié indéfectible durant toutes ces années d'études de la Pharmacie.

Pendant ces années, j'ai eu le bonheur et la fortune de rencontrer des personnes exceptionnelles qui m'ont grandement soutenue, vaille que vaille. Koko BARRIGAH BENISSAN, tu as toute mon admiration et ma reconnaissance. Lyadaine BERNARD, Sophie AGBEKODO, Bessma SIKOUK, vous avez toute ma tendresse.

Je remercie aussi de tout mon cœur Marine JAMBON-DESHAYES, Céline MARIOLLE, Karima ABEKA rencontrées un peu plus tardivement mais qui m'ont encouragée et épaulée même dans les jours de pénombre.

Enfin, mes derniers mercis, pâles reflets de ma gratitude et de mon amour éternel, vont à ma famille. Papa, Maman, Charlotte vous êtes ma plus grande force, ma fierté immarcescible, mon alpha et mon oméga, mon Isis et ma Nephtys. Mamie, mon Estele de la mâ, notre promesse de l'aube.

Table des matières

Remerciements.....	3
Liste des figures	10
Liste des tableaux.....	10
INTRODUCTION GÉNÉRALE	13
PARTIE 1 : Le contexte de la Qualité en Production Pharmaceutique	14
1 Le médicament et sa fabrication dans les textes juridiques.....	16
1.1 Définitions dans la Loi Française	16
1.1.1 Le médicament.....	16
1.1.2 Des Bonnes Pratiques	16
1.1.3 La fabrication : où ? qui ? comment ?.....	16
1.2 Fabrication du médicament et droit européen.....	17
1.2.1 Bonnes Pratiques de Fabrication.....	17
1.2.2 Système de Qualité Pharmaceutique.....	18
1.3 Législatif et réglementaire.....	19
2 Production du médicament	19
2.1 Généralités concernant la production de médicaments	19
2.1.1 Etapes de fabrication.....	19
2.1.2 Production pharmaceutique	20
2.2 Production du médicament en France	21
2.2.1 Quelques chiffres	21
2.2.2 Respects des exigences internationales.....	22
2.2.3 Comparaison cartographique	22
3 La Qualité	23
3.1 Naissance de la Qualité aux États-Unis.....	23

3.1.1	Avant la <i>Qualité</i> telle qu’entendue aujourd’hui.....	23
3.1.2	Les pionniers	23
3.2	Essor de la Qualité au Japon	23
3.3	Qu’est-ce qu’un système de gestion de la Qualité	24
3.3.1	Définition	24
3.3.2	But d’un système de gestion de la Qualité.....	25
3.3.3	Les sept principes d’un système de gestion de la Qualité.....	26
3.3.4	Comment gérer la qualité, quels sont les outils et méthodes à disposition ?.....	27
3.3.5	Lean et amélioration Continue.....	27
3.4	L’assurance de la Qualité	28
3.4.1	Maîtrise de la Qualité.....	28
3.4.2	Buts de l’Assurance Qualité.....	29
4	Les acteurs de la Santé Publique et de la qualité pharmaceutique	30
4.1	Intrication des différents acteurs	30
4.2	L’Organisation Mondiale de la Santé.....	31
4.3	Les Autorités Réglementaires	31
4.3.1	Des premiers <i>scandales</i>	31
4.3.2	La FDA : l’autorité réglementaire aux États-Unis.....	31
4.3.3	EMA en Europe	32
4.3.4	ANSM en France	32
4.3.5	Rôle des Autorités Réglementaires.....	32
4.4	Les entreprises pharmaceutiques elles-mêmes et.....	32
4.5	... et leurs employés.....	33
5	Différents référentiels Qualité utilisés au sein d’une entreprise pharmaceutique	34
5.1	Guide de L’OMS.....	35

5.2	Guide BPF de l'ANSM / Guide de l'EMA	35
5.3	Les normes ISO.....	35
5.3.1	Définition	35
5.3.2	La norme ISO 9001 : 2015.....	36
5.4	Les lignes directrices ICH.....	36
5.4.1	Harmonisation des pratiques pharmaceutiques.....	36
5.4.2	Thèmes des ICH.....	37
5.4.3	ICH Q9 et ICH Q10	37
5.5	21 Code of Federal Regulations (21 CFR).....	39
5.5.1	Les current Good Manufacturing Practices	39
5.5.2	La partie 11 du 21 CFR.....	39
5.5.3	Bénéfices du 21 CFR en Europe	40
5.6	Manuel Qualité et gestion propre à une industrie à standards élevés.....	41
6	Gestion des risques	41
7	Bilan.....	42
PARTIE II : Problématiques de la crise de la COVID-19 en industrie pharmaceutique.....		43
1	Crise sanitaire de la COVID-19.....	45
1.1	Avant la COVID-19 : historique	45
1.2	La COVID-19.....	45
1.2.1	Apparition des premiers cas	45
1.2.2	Description sommaire du virus et de la maladie	46
1.2.3	Cycle de vie et épidémiologie moléculaire	46
1.2.4	Persistance des coronavirus	46
1.2.5	Prophylaxie	47
1.2.6	Sujets vulnérables	47

1.3	La chronologie des faits majeurs.....	47
1.4	Problématique : contamination sur les aires de production.....	49
1.4.1	Contamination des produits	49
1.4.2	Contamination sur le lieu de travail	50
1.4.3	Remarque sur la santé et la sécurité du personnel	50
2	Aspects juridiques.....	51
2.1	La crise de la COVID 19 : la loi	51
2.2	Aspect réglementaire.....	51
2.2.1	Système de Qualité Pharmaceutique (Pharmaceutical Quality System).....	52
2.2.2	Personnel.....	53
2.2.3	Locaux et équipements	53
2.2.4	Documentation.....	53
2.2.5	Production et Contrôle Qualité	54
2.2.6	Auto-Inspection.....	55
2.2.7	Inspections - Audits	55
2.3	Et la FDA ?.....	56
3	Les enjeux de productivité soulevés par la pandémie de la COVID-19.....	56
3.1	Éviter les pénuries de médicaments	57
3.1.1	Pénurie due à des défauts qualité	57
3.1.2	Demande de médicaments en hausse en lien direct avec la COVID-19.....	57
3.1.3	Demande de médicaments non en lien avec la COVID-19	58
3.1.4	Pénurie hors fabrication de médicaments	58
3.2	Réponse de l'Union Européenne pour maintenir l'apport en médicaments.....	58
4	Problématique systémique d'une entreprise pharmaceutique	59
4.1	Gestion du personnel.....	60

4.2	Télétravail.....	61
4.3	Transposition des méthodes Lean à un espace domestique (43).....	61
4.4	Questions soulevées par le désir de conformité à l'ICH Q10	62
4.4.1	Problématiques concernant le Système Qualité Pharmaceutique lui-même (chapitre 1 de l'ICH Q10).....	62
4.4.2	Problématiques concernant la responsabilité de la direction (chapitre 2 de l'ICH Q10)	63
4.4.3	Problématiques concernant l'Amélioration Continue (chapitres 3 et 4 de l'ICH Q10)	63
PARTIE III : Réponse Gestion de la Qualité.....		65
1.	Plan de continuité	66
2.	Buts du système Qualité	67
3.	Mesures prises au niveau documentaire	68
3.1.	Gestion de la documentation BPF - méthodologie.....	68
3.2.	Génération de documents BPF ou non BPF.....	69
3.2.1.	Exemple de documents pouvant être générés pendant la pandémie	69
3.2.2.	Exemple de méthode de rédaction d'un document	69
3.2.3.	Documentation à améliorer relative aux recommandations de l'ICH Q10.....	70
3.3.	Gestion du risque (cf. ICH Q9)	71
3.3.1.	L'AMDEC	71
3.3.2.	HACCP	72
3.3.3.	Propositions de méthodes de gestion des risques spécifiques au SRAS-CoV-273	
3.3.4.	Conduire sa propre méthode	73
3.4.	Numérisation documentaire	74
4.	Mesures prises concernant les moyens	75
4.1.	Locaux.....	75

4.1.1.	Locaux de Production	75
4.1.2.	Autres locaux sur le lieu de travail	75
4.2.	Télétravail.....	77
4.3.	Matériel	78
4.3.1.	En zone de production	78
4.3.2.	Ailleurs qu'en zone de production.....	78
5.	Mesures prises au niveau humain.....	79
5.1.	Implication de la direction.....	80
5.2.	Personnel.....	81
5.2.1.	Communication - Information	81
5.2.2.	Comportement.....	82
6.	Amélioration Continue	85
6.1.	Lean.....	85
6.2.	Revue des événements	85
6.3.	Résultat des revues	86
	Conclusion	87
	Références Bibliographiques	88
	Serment de Galien.....	92
	ANNEXE 1 - Représentation schématique de quelques outils Qualité.....	93
	ANNEXE 2 - Éléments des BPF et de la directive 2017/1572 à (re)prendre en considération en situation de pandémie COVID-19.....	94
	ANNEXE 3 – Moyens de communication.....	101

Liste des figures

Figure 1: Répartition des corps de métiers en Production pharmaceutique.....	21
Figure 2 : Répartition des industries pharmaceutiques productrices de médicaments en France	22
Figure 3: Cartographie du nombre d'hospitalisations dues à la COVID-19 sur une période d'un mois à compter du 19 mars 2020.....	22
Figure 4: Les sept principes de Gestion de la Qualité (norme ISO 9001 : 2015).....	26
Figure 5: : Liens entre différents concepts Qualité pour mener à une Gestion Qualité.....	29
Figure 6 : Intrication des différents acteurs et référentiels	30
Figure 7 : Schématisation des grandes lignes de l'ICH Q10, adaptée et traduite de Pharmaceutical Projects: Walking along the Risk Management Line (Jordi Botet, 2018)	38
Figure 8: Procédé de Gestion du Risque Qualité tiré de l'ICH Q9 (18).....	42
Figure 9: Chronologie des événements Covid-19.....	48
Figure 10: Hiérarchie des contrôles que l'on peut exercer en situation selon leur efficacité (d'après le NIOSH).....	83
Figure 11: Les 5 M ou diagramme d'Ishikawa - schéma de méthode de résolution des problèmes.....	93
Figure 12 : La « roue de Deming » ou encore PDCA.....	93
Figure 13: Logigramme décisionnel quant au comportement à adopter.....	101
Figure 14: Guide d'utilisation provenant du CFC en partenariat avec le NIOSH.....	102

Liste des tableaux

Tableau 1: Bénéfices apportés par un système de gestion de la qualité solide.....	25
---	----

ABRÉVIATIONS

5M	Milieu Matières Machine Méthode Main-d'œuvre
AFNOR	Association Française de NORmalisation
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale des produits de Santé et des Médicaments
ARI	Analyse de Risque
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CE	Commission Européenne
CFR	Code of Federal Regulations
cGMP	current Good Manufacturing Practice
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COVID-19	COronaVirus Disease 19
CSE	Comité Social et Économique
DMS	Document Management System
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GED	Gestion Electronique des Documents
GMP	Good Manufacturing Practice
GxP	Good Practice
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Point
HAZOP	HAZard and OPerability analysis
HMA	Heads of Medicines Agencies
ICH (Q)	International Council on Harmonization (Quality)
IH	Industrial Hygiene (<i>Hygiène Industrielle</i>)
ISO	Organisation internationale de normalisation
LEEM	Les Entreprises du Médicament
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

MSP	Maîtrise statistique des processus
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NMPA	National Medical Products Administration
OEHS	Occupational and Environmental Health & Safety
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDCA	Plan Do Check Act
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
QMS	Quality Management System
QQOQCCP	Qui Quoi Où Quand Comment Combien Pourquoi
SARS-CoV2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2
SMED	Single Minute Exchange of Dies

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le 30 janvier 2020, le Directeur Général de l'Organisation Mondiale de la Santé déclarait l'état d'Urgence de Santé Publique Internationale en raison de la flambée des cas de la COVID-19, maladie due au « Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 », le SARS-CoV2. En France, cet état d'urgence sanitaire a été déclaré le 24 mars 2020.

Dans ces circonstances exceptionnelles, tant d'un point de vue sanitaire que socio-économique, tout individu, chaque entreprise se sont vu imposer des règles drastiques afin de participer, chacun à son échelle, à juguler cette pandémie. Parmi les industries, les « établissements pharmaceutiques » fabricants de médicaments font figure de modèle-type, en matière de gestion de la crise, en raison de la nature leurs produits. En dépit des mesures rigides – et nécessaires – prises par le gouvernement pour lutter contre la pandémie de COVID-19, il s'agissait d'une part de maintenir immanquablement la qualité de ces produits afin de garantir leur efficacité et leur tolérance chez le patient et d'autre part de préserver la production des produits de santé, laquelle ne peut souffrir d'interruption. En un temps record, il s'est révélé indispensable de se plier à cette situation singulière, inattendue, extrême même, tout en restant en conformité avec les prescriptions juridiques obligatoires.

Ce travail concerne la gestion Qualité ex abrupto de la crise de la COVID-19 en France telle qu'elle a pu être envisagée au sein d'une entreprise pharmaceutique productrice de médicaments et non sa réaction a posteriori – ni la recherche, ni le développement d'un nouveau vaccin ne seront étudiés.

Un premier chapitre concernera les notions clefs de Gestion de la Qualité en milieu pharmaceutique après avoir abordé dans un premier temps les établissements pharmaceutiques, l'objet de leur production, les éléments, acteurs, référentiels la régissant. Le rappel de ces principes est important afin de pouvoir les mettre en parallèle aux problématiques et enjeux en termes de Qualité vus dans le chapitre deuxième, soulevés par la crise de la COVID-19. Enfin, le troisième chapitre tentera de répondre aux contraintes précédemment développées.

PARTIE 1 : Le contexte de la Qualité en Production Pharmaceutique

Dans ce premier chapitre, il s'agira d'appréhender ce qu'est la Qualité au sein d'une industrie pharmaceutique et quelle peut en être sa gestion. Pour cela, il faudra préalablement s'intéresser à ce que produisent les industries pharmaceutiques en rappelant ce qu'est, au juste, un médicament ainsi que selon quels principes et par qui il doit être fabriqué dans la loi française, autrement dit la règle impérative émanant de l'autorité souveraine en France et entraînant pour tous l'obligation de s'y soumettre, sous peine de sanctions.

Cette loi française est elle-même chaperonnée par les prescriptions du droit communautaire européen et ces mêmes prescriptions sont alignées sur des lignes directrices internationales. De ce fait, afin de garantir sa qualité, le médicament est produit afin d'être commercialisé dans le monde entier selon des règles strictes, conformes à des Bonnes Pratiques de Fabrication, expressément rédigées à la fois dans des référentiels et des codes législatifs. Le médicament peut également être produit selon des documents applicables à un site donné, à la condition que ses standards propres soient plus élevés encore que les prescriptions juridiques applicables dans un Etat donné.

Le premier chapitre du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (1) indique que « **la gestion de la Qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.** La gestion de la qualité intègre donc les Bonnes Pratiques de Fabrication ». Le système de gestion de la Qualité comprend l'ensemble des processus par lesquels un organisme, une industrie dans ce cas, gère les éléments interdépendants de ses activités afin d'atteindre ses objectifs, à savoir la qualité d'un produit pharmaceutique, c'est-à-dire un médicament, qui doit correspondre à celle requise par la réglementation.

L'Assurance de la Qualité est le concept global dont la robustesse permet d'assurer la qualité pharmaceutique du produit quelles que soient les circonstances, ce qui, ipso facto, inclut les conditions de pandémie de COVID-19. La qualité joue un rôle majeur dans le profil de sécurité et d'efficacité des médicaments. Il est de la responsabilité du fabricant de garantir la mise en place de mesures appropriées dans le but d'assurer la qualité du produit.

1 Le médicament et sa fabrication dans les textes juridiques

1.1 Définitions dans la Loi Française (2)

1.1.1 Le médicament

Si, communément, le médicament désigne la « substance employée à des fins thérapeutiques pour rétablir l'équilibre dans un organisme perturbé » (3), l'histoire du mot témoigne de la rigueur imposée aujourd'hui encore à la définition de ce terme. Issu, par ellipse ou synecdoque de la formule *ars medicina*, « l'art médical », ou directement du latin *medicus* « médecin », *médicament* proviendrait de la racine proto-indo-européenne *med- « prendre les mesures appropriées » (4).

Tout pharmacien se rappelle la définition moins triviale suivante : le **médicament**, selon l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique, est entendu 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. »

1.1.2 Des Bonnes Pratiques

Concernant la fabrication de tout médicament, l'article L5121-5 indique l'obligation qu'elle soit exécutée « en conformité avec des **bonnes pratiques** dont les principes sont définis par décision de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ».

1.1.3 La fabrication : où ? qui ? comment ?

De surcroît, tout médicament doit être impérativement fabriqué par un **établissement pharmaceutique**, dans les conditions détaillées dans les articles L5124-1 à L5124-18 du chapitre IV du Code de la Santé Publique. Cet établissement pharmaceutique a notamment deux caractéristiques notables et indispensables à la fabrication de tels produits. D'une part, la présence d'un **pharmacien responsable** personnellement du respect des règles imposées à l'établissement. D'autre part, l'établissement pharmaceutique doit disposer d'une **autorisation**

d'ouverture délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Ce n'est nul hasard si les définitions de la page précédente proviennent de textes législatifs, plus exactement des articles L5111-1 à L5150-1 du Livre 1^{er} consacré aux « Produits pharmaceutiques » du Code de la Santé Publique. Les médicaments ne sont pas des produits de consommation ordinaires et toutes les phases du cycle de vie d'un médicament sont conduites primo loco sous l'égide de la loi française, à laquelle doivent se soumettre de facto les industries pharmaceutiques françaises.

En outre, les différentes volontés actuelles d'harmonisation des exigences et des pratiques relatives à la production de produits pharmaceutiques à usage humain ont entraîné la modification des lois françaises. À titre d'exemple peut être, celle ayant entraîné des modifications d'articles du Code de la Santé Publique, la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 (5) portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. Cette loi est adaptée de directives publiées dans le Journal Officiel de l'Union Européenne.

1.2 Fabrication du médicament et droit européen

Supérieur encore aux lois françaises en prescriptions législatives, se situe le droit communautaire européen, car, comme il est indiqué dans le préambule de la Constitution de 1946 : « La République française (...) se conforme aux règles du droit public international » ; il s'agit du principe de primauté. ¹

1.2.1 Bonnes Pratiques de Fabrication

De fait, les différentes directives de la Commission Européenne sont même incorporées au droit français. La directive n° 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil de l'Union Européenne du 31 mars 2004, qui a modifié la directive n° 2001/83/CE, insiste sur l'obligation de « respecter les principes et lignes directrices relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments ». (6)

¹ cf. *Cours de Justice de la Communauté Européenne dans l'arrêt Costa c./ENEL du 15 juillet 1964*

Cette obligation, quelles que soient les circonstances, a la Santé Publique pour objectif final ; les Bonnes Pratiques de Fabrication, inscrites dans la législation, sont élaborées, publiées par les Autorités réglementaires dont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé fait partie.

Dans l'Union Européenne, les règles et réglementations encadrant les produits médicinaux sont compilées sous Eudralex, dont le volume 4 est dévolu aux Bonnes Pratiques de Fabrication. (7) Il constitue un guide d'interprétation des lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication statuées dans les directives de la Commission Européenne évoquées ci-dessus.

1.2.2 Système de Qualité Pharmaceutique

Comme évoqué en introduction, le premier chapitre du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, mais aussi et surtout la directive 2017/1572 (article 2) souligne que le « **système de qualité pharmaceutique** » est entendu comme :

« la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés », (8)

et que les « Bonnes Pratiques de Fabrication » sont l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués, importés et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à l'usage auquel ils sont destinés. En outre, selon cette même directive, le fabricant de médicaments doit veiller à ce que ceux-ci soient adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, qu'ils respectent les modalités de l'Autorisation de Mise sur le Marché et qu'ils ne fassent pas courir aux patients de risque dû à une qualité inadéquate. Pour atteindre cet objectif de qualité de manière fiable, le fabricant doit mettre en œuvre un système de qualité pharmaceutique conçu de manière exhaustive et correctement appliqué intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion des risques pour la qualité.

1.3 Législatif et réglementaire

Par souci de compréhension et de clarté, il semble judicieux de clarifier dès à présent les notions de « législatif » et de « réglementaire ».

D'une loi découle une exigence *légale*, c'est-à-dire l'exigence spécifiée par une instance législative. Une exigence *réglementaire* est quant à elle l'exigence obligatoire spécifiée par une autorité mandatée par une instance législative.

Dans une démarche Qualité – comme dans la vie de tout citoyen – toute exigence, qu'il s'agisse d'un texte légal ou réglementaire, est à appliquer. Il s'agit d'avoir pris connaissance des lois, à l'envergure plus générale, et des décrets et règlements, plus spécifiques, qui régissent l'activité pharmaceutique et, bien évidemment, s'y conformer.

Cependant, cette distinction ayant été faite, toutes les exigences « juridiques » sont abordées de manière égale en gestion de la Qualité sans se préoccuper du fait qu'elles soient « légales » ou « réglementaires ».

Ce n'est pas par fantaisie qu'ont été effectués ces rappels juridiques ; les contraintes juridiques provoquées par la crise de la COVID-19 se rajouteront sans les effacer aux contraintes initialement présentes.

2 Production du médicament

2.1 Généralités concernant la production de médicaments

2.1.1 Etapas de fabrication

Un médicament ne se présente généralement pas sous la forme seule d'un principe actif. Pour un vaccin, par exemple, le principe actif, issu d'un matériel cellulaire ou viral, est ensuite soumis à diverses étapes de purification et de traitements (inactivation, détoxification). Ce produit intermédiaire est ensuite associé, lors de la mise en forme galénique, à d'autres principes actifs ou non, et à des excipients. Une fois la fabrication du produit « vrac » achevée, il s'agit de le conditionner pour en faire un produit pharmaceutique injectable. A chacune de ces étapes, mais également en amont et en aval de la fabrication, des « indicateurs qualité » permettent de s'assurer que le produit fini obtenu est de la qualité requise pour être distribué et commercialisé.

2.1.2 Production pharmaceutique (9)

La production de médicaments constitue une part (36%²) de l'**industrie pharmaceutique**. Celle-ci est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments à usage humain et des médicaments à usage vétérinaire. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et biotechnologiques.

La production pharmaceutique comprend la somme des opérations nécessaires pour obtenir un produit fini, le médicament, à partir de matières premières - principes actifs et excipients – soumises au conditionnement, c'est-à-dire :

- La fabrication ;
- Le conditionnement ;
- La maintenance ;
- La logistique.

Au sein de la Production pharmaceutique, les métiers autres que ceux dévolus à la fabrication et au conditionnement occupent plus de la moitié de l'activité³, tel que représenté sur la Figure 1.

² D'après les chiffres du Bilan économique des Entreprises du Médicament - Edition 2020 – réalisé par le LEEM [en ligne]. Disponible sur : <https://www.leem.org/publication/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2020> [Site consulté en janvier 2021]

³ *Ibid.*

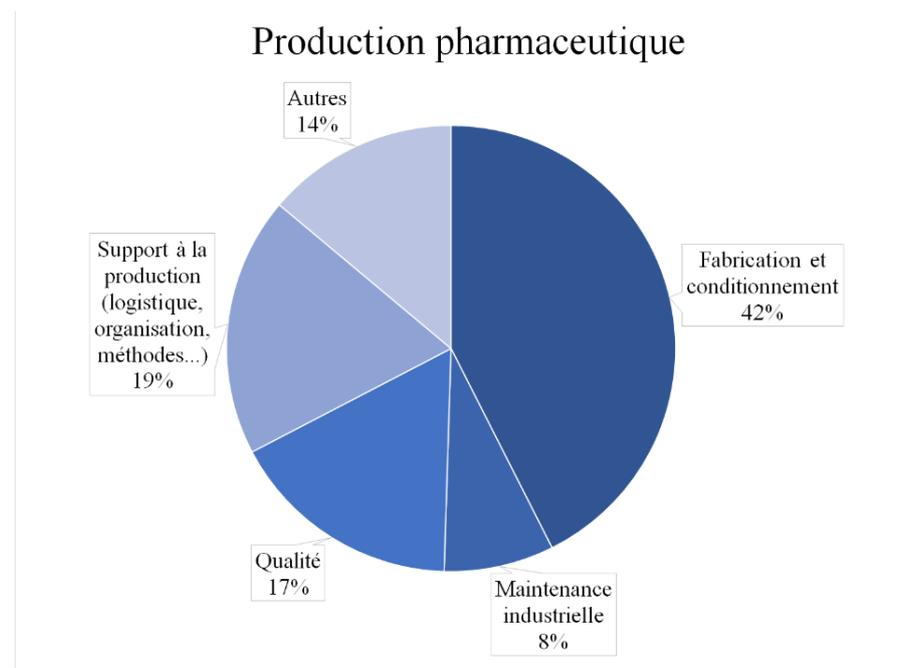


Figure 1: Répartition des corps de métiers en Production pharmaceutique (source : leem.org)

Ainsi, les activités annexes à la fabrication du médicament sont essentielles à sa fabrication.

Il est important de le noter, car ces activités ne sont pas touchées de la même manière par les mesures prises dans le cadre de la gestion de la crise de la COVID-19. C'est un truisme que d'affirmer que fabrication et conditionnement ne peuvent se réaliser que sur site. En revanche, les autres tâches ont été directement concernées par les mesures de confinement imposées par le gouvernement français, par exemple.

2.2 Production du médicament en France (9)

2.2.1 Quelques chiffres

La part du marché pharmaceutique occupé par la France au niveau mondial se situe en cinquième position en 2019. En 2018 sur l'ensemble du territoire, plus de 98 000 salariés totaux étaient répartis en 271 sites de production. La production pharmaceutique française est, sans surprise, destinée au marché international. En 2019, les principaux pays acheteurs de médicaments en provenance de l'Hexagone appartenaient pour certains à l'espace européen (Belgique, Allemagne, Italie, Royaume-Uni...), mais il est notable que la Chine était le cinquième plus gros acheteur et le Japon le huitième.

2.2.2 Respects des exigences internationales

De ce fait, le respect des normes internationales et des exigences réglementaires européennes mais aussi de celles encadrées par les autorités réglementaires japonaise (PMDA⁴), chinoise (NMPA⁵) ou encore américaine (FDA⁶) est un facteur clef de compétitivité de l'industrie pharmaceutique française. Ceci est à mentionner pour garder à l'esprit que le système Qualité pharmaceutique doit répondre aux exigences imposées au sein du pays mais aussi se référer à d'autres textes comme ceux du 21 CFR.

2.2.3 Comparaison cartographique

Sur les cartes ci-dessous (Figure 2 et Figure 3), l'on peut remarquer que les plus fortes concentrations d'hospitalisation se situent au même endroit que les plus fortes concentrations en industries pharmaceutiques. Dans ces régions, la forte concentration de la population entraîne un risque plus important de contamination des employés du secteur pharmaceutique.

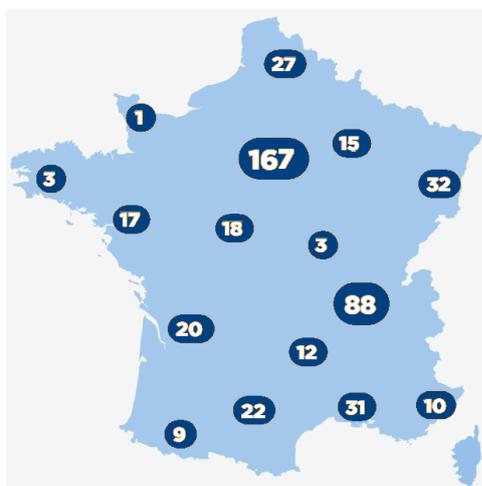


Figure 2 : Répartition des industries pharmaceutiques productrices de médicaments en France ⁷

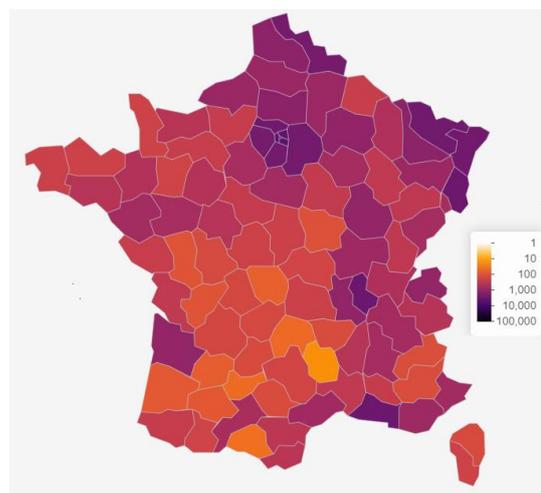


Figure 3: Cartographie du nombre d'hospitalisations dues à la COVID-19 sur une période d'un mois à compter du 19 mars 2020

⁴ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

⁵ National Medical Products Administration

⁶ Food and Drug Administration

⁷ D'après les chiffres du Bilan économique des Entreprises du Médicament - Edition 2020 – réalisé par le LEEM [en ligne]. Disponible sur : <https://www.leem.org/publication/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2020> [Site consulté en janvier 2021]

3 La Qualité

3.1 Naissance de la Qualité aux États-Unis

3.1.1 Avant la *Qualité* telle qu'entendue aujourd'hui

Dans les sociétés préindustrielles, les artisans, les *fabricants*, *producteurs*, étaient encadrés par un système de « compagnonnages », les rattachant à une corporation de métiers. Connaissances et pratique du métier étaient transmises au *compagnon* par un tuteur ; partant de cela, il est indubitable qu'avant l'avènement des sociétés industrielles, toute production était limitée et non standardisée. Au développement du taylorisme, de la fin du XIX^{ème} siècle aux années 1920, la production était favorisée et ce sans grand regard sur la notion de Qualité.

3.1.2 Les pionniers

La Qualité est une notion globale née aux États-Unis des exigences suscitées par l'expansion des industries. Les statisticiens Shewart et Deming ont largement contribué à l'essor de la Qualité en entreprise, en mettant notamment en place des outils de maîtrise statistique des processus et en séparant les fonctions qualité de celles de la fabrication. Aujourd'hui encore, le département Qualité d'une entreprise doit être indépendant de tous les autres et l'outil dit « roue de Deming » - soit la transposition graphique de sa méthode de gestion de la qualité - est sollicité pour l'amélioration continue de la qualité. (Cf. Représentation graphique en Annexe 1)

Dès les années 1950, le mathématicien statisticien Feigenbaum introduit la Qualité Totale (en anglais, Total Quality Control, qui fera le sujet du livre éponyme publié en 1961) et développe la « Quality as Management » - soit *Qualité en tant que Gestion*.

3.2 Essor de la Qualité au Japon

Parallèlement, au sortir de la Seconde Guerre Mondiale, dans un contexte de ruine économique, les fondements de ce qui sera le Lean naissent au Japon. Cette démarche qualité consiste à « produire au plus juste avec les ressources nécessaires » pour offrir un produit remplissant les exigences requises. Ses outils, élaborés dans les décennies suivantes, tels que

le Management Visuel, le QQQQCCP⁸ ou encore l'arbre des causes, permettent de détecter les causes de problème, analyser les difficultés rencontrées en production ainsi que de contribuer à la résolution des problèmes auxquels une entreprise peut se heurter, en temps de COVID-19 par exemple.

En 1962, les facteurs humains - efficacité, motivation, formation, etc. - commencent à être pris en compte dans toute démarche de Gestion de la Qualité, notamment grâce aux travaux d'Ishikawa.

3.3 Qu'est-ce qu'un système de gestion de la Qualité

3.3.1 Définition

Quelques mots sur un système de gestion de la qualité, appelé Quality Management System (QMS) en anglais. Il s'agit d'un système formalisé qui apporte la documentation en termes de procédures et de processus afin de parvenir à atteindre des objectifs Qualité et satisfaire la politique Qualité d'une entreprise – a fortiori de répondre aux exigences réglementaires.

En industrie pharmaceutique, le système Qualité est décrit dans l'ICH Q10, ligne directrice présente dans les Bonnes Pratiques de Fabrication. En outre, l'article 6 de la directive 2017/1572 de la Commission Européenne, en plus de définir un tel système, demande « l'établissement, l'application et l'entretien d'un système de qualité pharmaceutique, impliquant la participation active de la direction et du personnel des différents services. » (8)

L'application d'un système de gestion de la Qualité permet de répondre en outre à toute demande dite GxP (Good Practices, Bonnes Pratiques), c'est-à-dire parmi elles les GMP : Good Manufacturing Practices.

⁸ Qui Quoi Où Quand Comment Combien Pourquoi

3.3.2 But d'un système de gestion de la Qualité

Un système de gestion de la Qualité doit fournir un modèle flexible afin de s'adapter à toute situation. Il doit se trouver en évolution constante afin de permettre l'amélioration de la Qualité d'une part, et garantir la constance et la robustesse de la Qualité des produits pharmaceutiques d'autre part. Pour compléter l'ICH Q10, la norme ISO 9001 : 2015 est la norme la plus reconnue à l'internationale en matière de gestion de la qualité. Cette norme fait l'objet d'une sous-partie *infra*.

Tableau 1: Bénéfices apportés par un système de gestion de la qualité

Réglementaires	Entreprise	
Être en conformité avec les exigences réglementaires des différents marchés internationaux	Être en conformité avec les exigences propres à l'entreprise elle-même, notamment vis-à-vis de son Manuel Qualité	<ul style="list-style-type: none"> – Définir, améliorer et contrôler les processus, – Réduire les gaspillages, – Anticiper les erreurs, – Diminuer les coûts,
Instaurer un climat de confiance vis-à-vis des Agences Réglementaires et du Grand public	Permettre une production harmonieuse des médicaments sans souffrir d'interruption, à coût mesuré	<ul style="list-style-type: none"> – Faciliter et identifier les possibilités de formation, – Embaucher du personnel, – Fournir un processus aux résultats constants.

3.3.3 Les sept principes d'un système de gestion de la Qualité

Les principes d'un système de gestion de la qualité sont généralement au nombre de sept, tels que représentés dans la Figure 4.



Figure 4: Les sept principes de Gestion de la Qualité (norme ISO 9001 : 2015)

Si l'on distingue ces différents principes, ils ont cependant tous en commun certains éléments comme :

- La gestion des données,
- Un système documentaire à base de procédures, instructions, rapports,
- Un manuel qualité,
- Des objectifs et indicateurs qualité,
- Une méthode d'analyse de la qualité,
- L'amélioration continue,
- La gestion des risques.

3.3.4 Comment gérer la qualité, quels sont les outils et méthodes à disposition ?

Sans détailler les différents outils et méthodes, ils sont assez nombreux et peuvent être sélectionnés selon les moyens de chaque entreprise ou de la nature de l'élément à contrôler. Par exemple, sous la menace de la COVID-19, les méthodes d'analyse de fonctionnement semblent moins pertinentes que celles d'analyse de dysfonctionnement, justement utilisables en analyse de risque (AMDEC⁹, HACCP¹⁰, HAZOP¹¹) ou d'amélioration du fonctionnement (PDCA¹², MSP¹³, Lean).

Parmi les outils peuvent être cités le remue-méninge (couramment nommé *brainstorming*), le QQQQCCP¹⁴, les logigrammes¹⁵, les 5M¹⁶/Diagramme d'Ishikawa.

3.3.5 Lean et amélioration Continue (10) (11)

Comme évoqué ci-dessus, le principe d'Amélioration Continue, soit selon l'ISO 9001 : 2015 « l'activité récurrente pour améliorer la capacité à satisfaire aux exigences » est un élément important d'un système de gestion de la Qualité. Peuvent être compris dans cette démarche le PDCA et la méthode Lean.

Attardons-nous quelque instant sur la méthode Lean. Si elle est souvent classifiée comme méthode de management, elle permet également de fortifier la composante « Amélioration Continue » d'un système de Qualité pharmaceutique. Le Lean comprend notamment des outils communs à ceux fréquemment utilisés en Qualité (Ishikawa, QQQQCCP...).

Par ailleurs, le guide de l'AFNOR « FD X50-819 : Qualité et management - Lignes directrices pour mettre en synergie Lean Management et ISO 9001 » met en valeur les bénéfices d'une relation entre le management de la qualité et le Lean.

⁹ Analyse des Modes de Défaillance, des Effets et de leur Criticité

¹⁰ Hazard Analysis Critical Control Point, soit « Analyse des dangers - points critiques pour leur maîtrise »

¹¹ HAZard and OPerability analysis, soit « analyse de risques et de sécurité de fonctionnement »

¹² Plan D Check Act

¹³ Maîtrise Statistique des Processus

¹⁴ Qui Quoi Où Quand Comment Combien Pourquoi

¹⁵ Pour construire un logigramme, il s'agit de rechercher toutes les étapes et décisions à prendre pour atteindre un objectif et accomplir l'action requise

¹⁶ Matière, Matériel, Méthode, Main-d'œuvre, Milieu

Le Lean, en situation économique difficile – comme c’est le cas en période de pandémie mondiale – est très intéressant en cela qu’il permet de réduire les gaspillages. Dans cette volonté de réduction des coûts, les ressources matérielles et humaines sont mieux exploitées et le temps de traitement d’un processus est réduit.

Bien que certaines de ses méthodes soient très utilisées en production pharmaceutique (telles que le management visuel), l’utilisation du Lean doit être modérée afin de ne pas devenir une source potentielle de dégradation de la Qualité en cherchant à tout prix à réduire les coûts et gaspillages. Le Lean seul est inacceptable en industrie pharmaceutique et doit se rajouter à un système de Gestion de la Qualité robuste.

3.4 L’assurance de la Qualité

Un des éléments clefs de l’Assurance de la Qualité dans l’industrie pharmaceutique est, insiste l’Organisation Mondiale de la Santé, les Bonnes Pratiques de Fabrication, « garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l’Autorisation de Mise sur le Marché ». (12)

3.4.1 Maîtrise de la Qualité

La maîtrise de la Qualité pharmaceutique correspond à maîtriser :

- La relation avec les agences réglementaires en satisfaisant des objectifs et résultats (qualité du produit pharmaceutique),
- La réalisation du produit,
- La qualité des produits et des services.

Elle est rendue possible par la mise en place d’une structure qui assure la gestion de l’ensemble des caractéristiques du produit : la qualité organisationnelle, la gestion de la Qualité.

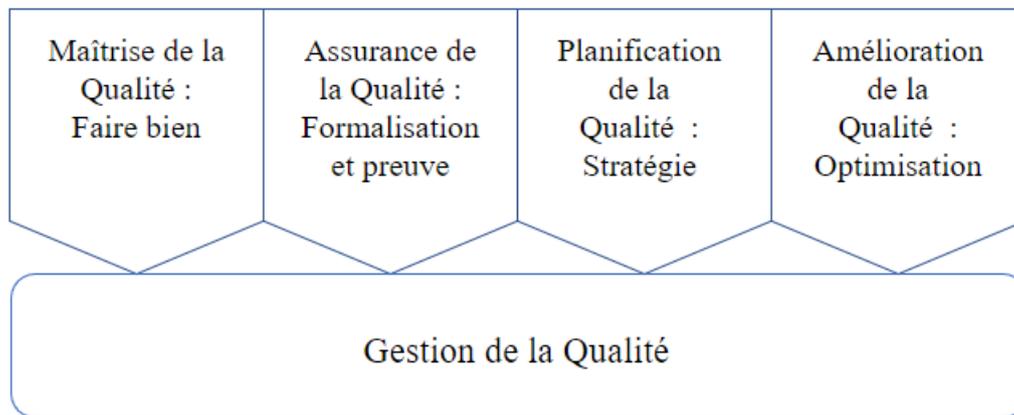


Figure 5: : Liens entre différents concepts Qualité pour mener à une Gestion Qualité

L'Assurance Qualité permet d'apporter la **preuve documentée** que l'entreprise pharmaceutique tient tous ses engagements juridiques en qualité attendue du produit.

Ne serait-ce que parce que certaines méthodes de Contrôle de la qualité sont destructives ou encore parce que le coût résultant en serait faramineux, il est inenvisageable de contrôler chaque produit ou de réaliser des contrôles en permanence, en tous points. De ce fait, l'Assurance de la Qualité consiste en une forte probabilité, par anticipation et de manière robuste, que le produit obtenu est de la qualité visée et requise pour son usage pharmaceutique.

3.4.2 Buts de l'Assurance Qualité

L'assurance Qualité a pour but d'assurer que l'entreprise pharmaceutique en question possède une structure de gestion de la qualité organisée aux trois niveaux suivants :

- Documentaire ;
- Humain ;
- Moyens mis en œuvre.

4 Les acteurs de la Santé Publique et de la qualité pharmaceutique

4.1 Intrication des différents acteurs

Les médicaments ne sont pas des produits de consommation ordinaires. Il est fondamental d'assurer leur innocuité, leur efficacité et leur tolérance chez les **patients**. De même que, dans une moindre mesure, les **professionnels de santé** qui les leur prescrivent, ceux-ci ne sont pas en mesure de déterminer avec précision à quels bénéfices et à quels risques ils s'exposent en les utilisant. L'utilisation de produits thérapeutiques inefficaces, de qualité faible ou, dans le pire des cas, nocifs, peut conduire à une inefficacité thérapeutique, une aggravation des pathologies, une résistance aux médicaments ou au décès. Les **gouvernements** ayant la responsabilité d'assurer la protection des citoyens et la Santé Publique au sein des Etats, il est de leur devoir d'assurer une **Autorité Réglementaire** compétente afin d'assurer la production des produits pharmaceutiques est soumise aux Bonnes Pratiques de Fabrication. En Europe, sous l'égide de l'**EMA**, les Autorités Réglementaires Nationales sont elles-mêmes interdépendantes, solidaires et obligées du consensus international, matérialisé par l'**Organisation Mondiale de la Santé** ou encore les **ICH**.

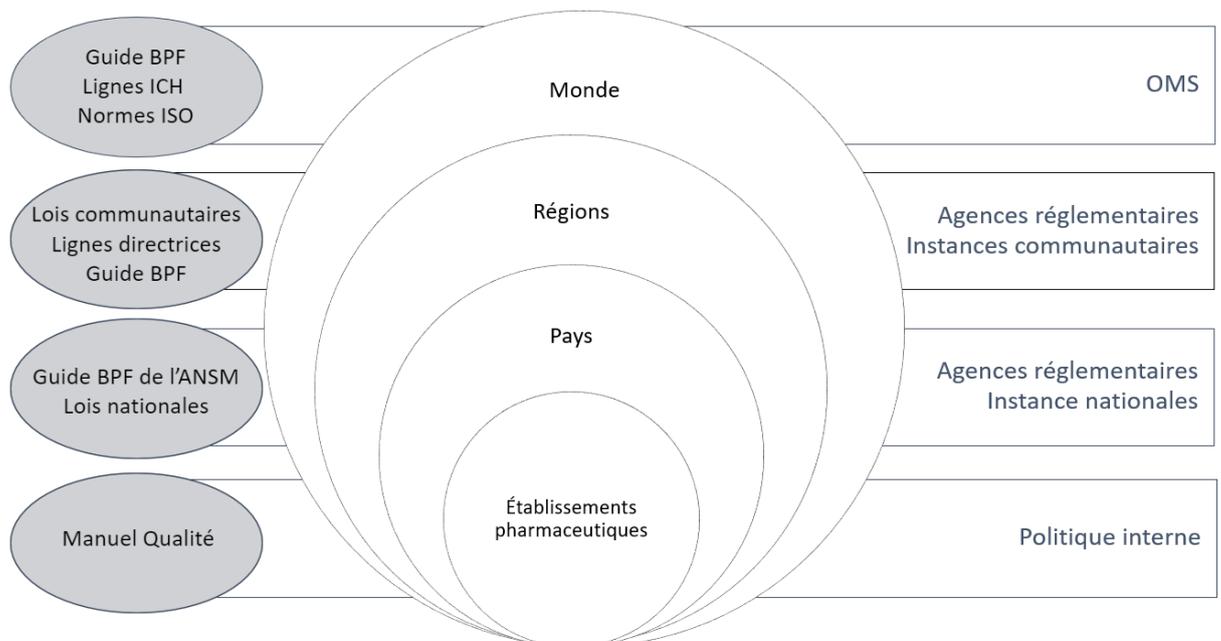


Figure 6 : Intrication des différents acteurs et référentiels

4.2 L'Organisation Mondiale de la Santé

L'Organisation Mondiale de la Santé est une agence spéciale des Nations-Unis créée en 1948. Elle fait office d'autorité directrice et coordinatrice en matière de problématiques de santé internationales et de santé publique. Une des fonctions constitutives de l'Organisation Mondiale de la Santé est de fournir des informations objectives et fiables ainsi que des conseils dans l'optique de protéger la santé humaine. À ces fins, l'Organisation Mondiale de la Santé publie très régulièrement des articles afin de s'adapter **en temps réel aux changements et aux actualités** et dispenser ses recommandations au plus tôt pour veiller à la santé des populations. L'Organisation Mondiale de la Santé est notamment auteur d'un guide de Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments.

4.3 Les Autorités Réglementaires

4.3.1 Des premiers scandales

Si les médicaments sont probablement aussi vieux que l'humanité, la régulation moderne des médicaments, telle que celle entendue aujourd'hui, a seulement débuté au moment des progrès scientifiques majeurs du XIX^{ème} en chimie, en physiologie ou encore en pharmacologie. Les catastrophes dues aux diéthylène glycol en 1937 aux États-Unis - entraînant la mort d'une centaine de patients par utilisation d'un produit dont la sécurité n'était pas clairement garantie par le fabricant - et au thalidomide en Allemagne à la fin des années 1950 ont sensiblement influencé la réglementation des médicaments et le façonnement des autorités réglementaires telles qu'elles existent aujourd'hui. (13)

4.3.2 La FDA : l'autorité réglementaire aux États-Unis

Par effet boomerang à ces scandales et dans la foulée, les autorités américaines ont assis la Federal Drug Administration (**FDA**) comme autorité habilitée à assurer que les médicaments sont produits conformément aux Good Manufacturing Practices (GMP – Bonnes Pratiques de Fabrication - BPF) aux États-Unis.

4.3.3 EMA en Europe

En Europe, la tragédie du thalidomide a amené le Conseil de l'Union Européenne à rédiger la directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques.

Dans ce sillon, en 1993, le Conseil de l'Union Européenne a établi l'European Medicines Evaluation Agency (**EMA**) comme autorité compétente dans l'évaluation de la conformité aux BPF.

4.3.4 ANSM en France

De même, l'affaire du sang contaminé – notamment – en France a provoqué la création de l'Agence du Médicament par la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 et le décret n° 93-265 du 8 mars 1993. Renommée en 2012 « Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé » (**ANSM**), il est exigé de cette autorité réglementaire qu'elle collabore en adéquation avec les régulations communautaires de l'Agence Européenne des Médicaments.

4.3.5 Rôle des Autorités Réglementaires

Ces Agences Réglementaires, par des audits des établissements pharmaceutiques notamment et la remise d'Autorisations de Mise sur le Marché, permettent d'assurer la Qualité des produits pharmaceutiques en s'assurant que leur fabrication est réalisée dans le respect des Bonnes Pratiques, telles que décrites dans les textes réglementaires. En contexte de crise sanitaire de la COVID-19, ces agences ont également publié des guides destinés aux industriels afin de leur indiquer la manière de poursuivre la production des produits de santé en demeurant en conformité.

4.4 Les entreprises pharmaceutiques elles-mêmes et...

Par souci de responsabilités juridiques, de compétitivité, de performance, d'image, d'amélioration continue, de saisie des opportunités, ou encore de rendement, les entreprises se doivent d'assurer un système maîtrisé de gestion de la Qualité.

Il s'agit d'affirmer la volonté de l'entreprise à la fois de *faire bien* en se conformant aux exigences juridiques, mais aussi de *faire juste* en apportant une réponse ajustée et économique.

En cas de non-qualité du produit, les coûts engagés - juridiques, financiers, en énergie, en temps - sont plus importants que ceux alloués à une Qualité fiable, reproductible et robuste.

Est généralement observé un vocabulaire plutôt encourageant, incitatif et invitant leurs collaborateurs à contribuer à la démarche qualité, afin de témoigner de la volonté de la hiérarchie de l'entreprise à satisfaire les exigences en remportant l'adhésion de son personnel.

La *politique* Qualité en temps de COVID-19 se révèle capitale en ce sens qu'elle sera bel et bien la ligne de conduite raisonnée, l'art de conduire les mesures mises en œuvre au niveau humain afin qu'elles soient individuellement et collectivement acceptées.

4.5 ... et leurs employés

L'Américain Deming a considérablement influencé la Qualité lors de son passage au Japon, en considérant fondamentale l'inclusion de l'ensemble du personnel dans la Gestion de la Qualité en industrie. Il proposa l'idée que les employés sont également responsables de la Qualité et que celle-ci ne peut pas être assurée si la direction d'une entreprise ne permet pas aux employés de disposer pas des ressources nécessaires à cet objectif, dont les formations, le développement, la reconnaissance. Selon Deming, les employés d'une entreprise doivent voir la Qualité comme un but personnel. Ceci est une piste très intéressante à considérer en temps de crise sanitaire touchant directement les entreprises et les employés de celles-ci.

En outre, dans leur étude publiée en 2015 (14), Danica Bakotić et Andrijana Rogošić confirment même le lien clair entre l'implication des employés et la gestion de la Qualité au sein d'une industrie pharmaceutique. Pour déterminer quel principe a l'effet le plus important sur la qualité, cette méthode de gestion a été comparée aux sept autres composantes (cf. Figure 6) de l'ISO 9001 : 2015. L'implication des employés est apparue comme fondamentale comme méthode de gestion de la Qualité.

Cet aspect paraît loin d'être négligeable, considérant la nature du risque soulevé par la crise de la COVID-19 – entendons la transmission interhumaine d'un agent pathogène.

5 Différents référentiels Qualité utilisés au sein d'une entreprise pharmaceutique

Les sites industriels producteurs de médicaments le font conformément aux exigences juridiques en vigueur, telles qu'abordées précédemment, mais aussi aux exigences internationales et autres guides et référentiels. Parmi ceux-ci se trouvent les ICH Q9 et ICH Q10, les systèmes Qualité accrédités de type ISO, le 21 CFR – surtout pour les systèmes informatisés et l'intégrité des données – ou encore le manuel Qualité interne propre à l'entreprise dont il est question.

Il va sans dire que les acteurs majeurs de production de produits pharmaceutiques, disposant de budgets colossaux, peuvent supporter le coût d'accréditations comme celles des ISO, aux exigences complétant celles imposées par les Agences Réglementaires. De même, pour les industries pharmaceutiques situées dans des pays ne comprenant pas de réglementation ou de politique nationale, ces normes permettent de garantir que la qualité des produits est au moins équivalente à celle requise en Union Européenne, par exemple.

Si chacune des grandes autorités réglementaires mondiales possède sa propre version des Bonnes Pratiques de Fabrication, l'on observe toutefois depuis quelques dizaines d'années une tendance incontestable à l'harmonisation des pratiques. C'est là d'ailleurs la même volonté des normes ISO.

Enfin, l'on peut considérer qu'une entreprise pharmaceutique pourrait théoriquement s'en tenir aux exigences juridiques. Nonobstant, notamment en matière de Gestion des risques Qualité, de management, ou encore d'Amélioration Continue, des référentiels autres que celui des Bonnes Pratiques de Fabrication offrent des avantages certains.

Considérant les BPF seules, les notions de management et de Gestion de la qualité ne sont que sommairement explorées. La norme ISO 9001 : 2015, le Système Qualité de la FDA et l'ICH Q10 peuvent venir en renfort sur ce point, mais également pour trois volets importants non détaillés par les BPF, à savoir :

- L'Amélioration Continue,
- La Gestion des Risques Qualité,
- La Gestion des Connaissances.

Ces deux dernières notions, Gestion des Risques Qualité et Gestion des Connaissances, sont désignés comme des facilitateurs du succès et de l'efficacité de la mise en œuvre du système Qualité pharmaceutique et donc de la gestion de la Qualité.

5.1 Guide de L'OMS

Le guide de l'Organisation Mondiale de la Santé « Quality Assurance of Pharmaceuticals - A compendium of guidelines and related materials » (vol. 2, 2003) est avantageux en cela qu'il fournit des clefs supplémentaires en matière de gestion de la Qualité, en proposant par exemple tout un sous-chapitre à la méthode HACCP (gestion des risques.). Ses lignes directrices sont davantage un guide qu'un recueil d'obligations, ceci afin de favoriser leur applicabilité dans l'ensemble des pays du monde - notamment au sein des pays ne disposant pas d'un système juridique cadré en matière de Santé. (15)

5.2 Guide BPF de l'ANSM / Guide de l'EMA

Depuis l'année 1991, les Bonnes Pratiques de Fabrication sont communes pour tous les pays appartenant à l'Union Européenne, dont la France. Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication de l'ANSM constitue de ce fait une traduction fidèle dans la langue de Molière du guide publié par l'EMA dans la langue de Shakespeare. Toute référence au guide de Bonnes Pratiques de Fabrication de l'ANSM équivaut à celle du guide de l'Union Européenne.

5.3 Les normes ISO

5.3.1 Définition

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est le premier producteur mondial de Normes internationales d'application *volontaire*, comme l'indique l'organisme sur la page d'accueil de son site Internet. Une norme internationale est un document qui fournit des informations concrètes et des meilleures pratiques. Elle décrit souvent une manière de procéder convenue ou une solution à un problème mondial. Dans de nombreux pays, en particulier ceux qui ne disposent pas de réglementations ou de politiques nationales, il y a tout bénéfice pour les industries pharmaceutiques à utiliser les normes ISO, car elles sont unanimement reconnues.

Il est notable que les normes ISO sont mentionnées dans les annexes et lignes directrices du guide BPF de l'ANSM.

5.3.2 La norme ISO 9001 : 2015

La norme **ISO 9001 : 2015** (Systèmes de management de la qualité) est très communément appliquée en industrie pharmaceutique pour améliorer la gestion interne. Ses principes sont les adjuvants de la formule de réussite dans l'amélioration de la Gestion de la Qualité car ils développent les notions d'audit de la qualité, de gestion des risques et des non-conformités, de diffusion des informations, de communication interne, de prise de décision, de gestion des coûts, ou encore de l'évaluation de la performance.

Toutefois, la norme ISO 9001 : 2015 n'est pas une solution miracle en période de pandémie si elle n'était pas préexistante dans le système de gestion de la Qualité. Effectivement, en plus des difficultés d'interprétation qu'elle présente, sa mise en place prend généralement entre un et deux ans.

5.4 Les lignes directrices ICH

5.4.1 Harmonisation des pratiques pharmaceutiques

Parallèlement, dans une optique d'harmonisation des pratiques entre le Japon, l'Union Européenne et les États-Unis, ont été lancées les conférences internationales sur l'harmonisation des exigences techniques à l'enregistrement des produits pharmaceutiques (International Conference on Harmonization – **ICH**), avec notamment pour membres des acteurs de l'OMS. Cette harmonisation réglementaire des pratiques pharmaceutiques facilite grandement le maintien d'une production de médicaments de bonne qualité, assurant leur tolérance, leur efficacité et leur sécurité chez le patient. Ces lignes directrices, élaborées par les ICH, seront notamment suivies par le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication de l'Union Européenne, servant de référence à l'évaluation des établissements pharmaceutiques.

5.4.2 Thèmes des ICH

Les thèmes des ICH sont divisés en quatre catégories majeures. À celles-ci ont été attribué des codes spécifiques aux ICH, E, S, M et Q, respectivement correspondant aux sujets d'Effacité, de Sécurité, de Multidisciplinarité et de Qualité. Le thème Qualité comprend notamment le sujet relatif à l'Assurance Qualité pharmaceutique. Les industries pharmaceutiques n'ont pas l'obligation de suivre les lignes directrices des ICH, mais elles sont unanimement reconnues aux États-Unis, au Japon et en Europe. En Europe, par exemple, toutes les lignes directrices des ICH sont publiées sur le site du CHMP¹⁷ associé à l'EMA et soumises à l'approbation du CHMP ; elles sont de plus publiées par la Commission Européenne dans « The rules governing medicinal products in the European Union » (16) (soit les Règles régissant les produits médicaux dans l'Union Européenne.)

5.4.3 ICH Q9 et ICH Q10

En outre, les lignes directrices **ICH Q9** et **ICH Q10** font partie intégrante du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication publié par l'ANSM, la première pour détailler la « Gestion du risque Qualité », la seconde le « Système Qualité pharmaceutique ». Les concepts de qualité de l'ISO 9001 : 2015 servent de base à l'ICH Q10, qui comprend les BPF *applicables* (voir la Figure 7).

Tous les médicaments doivent observer trois critères :

- Être de bonne qualité,
- Être sûrs,
- Être efficaces.

Ces critères sont évalués sur des bases scientifiques. Il est notable que l'approbation du dossier de fabrication d'un médicament se fait selon des exigences pharmaceutiques harmonisées sur le modèle de l'ICH Q10. L'ICHQ10 est de ce fait reconnue pour constituer un système qualité interne efficace

¹⁷ Committee for Medicinal Products for Human Use

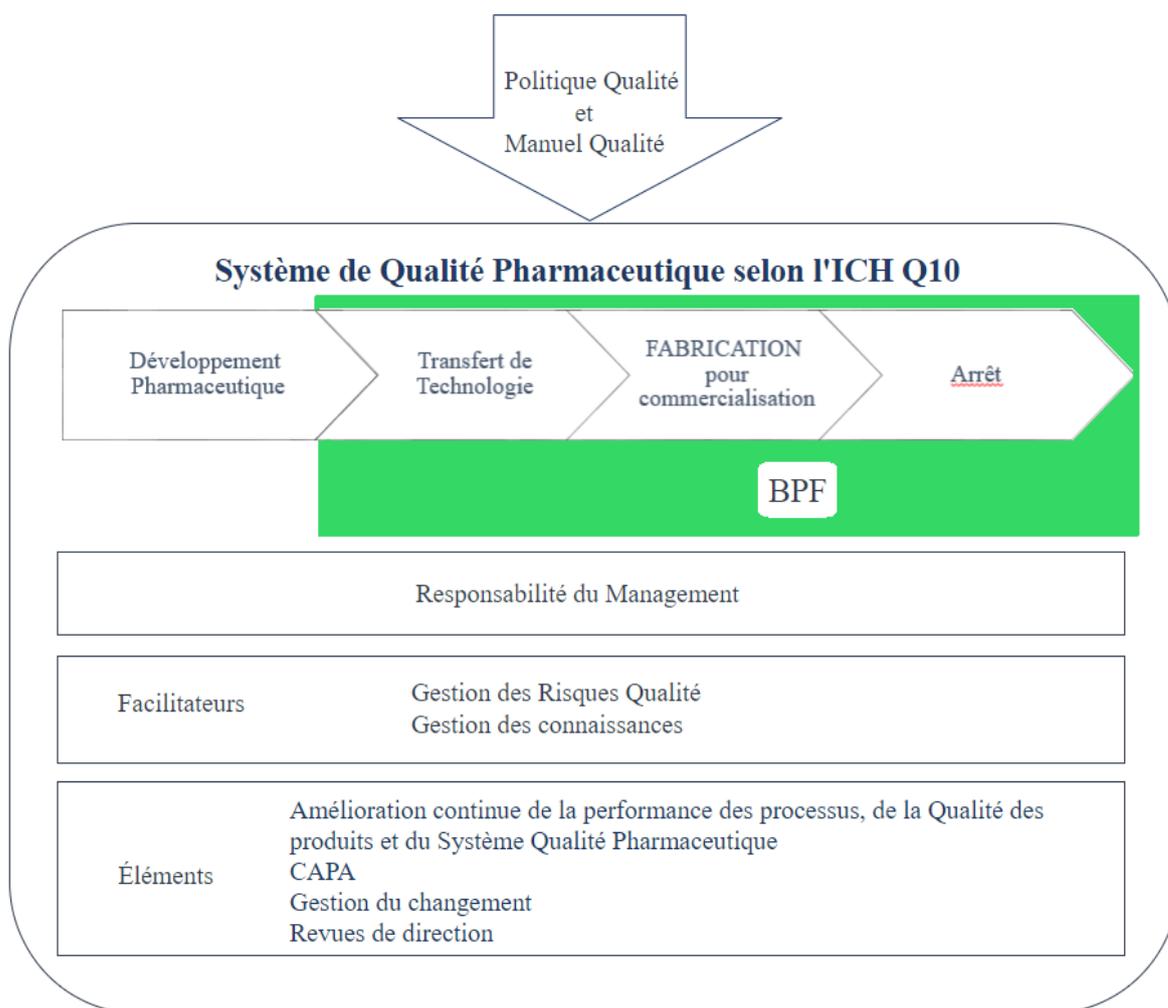


Figure 7 : Schématisation des grandes lignes de l'ICH Q10, adaptée et traduite de *Pharmaceutical Projects: Walking along the Risk Management Line* (Jordi Botet, 2018) (17)

L'ICH Q9 sera ici comprise dans le système qualité car le modèle de Gestion des Risques Qualité qu'elle propose permet non seulement d'identifier le risque entraîné par le virus SARS-CoV-2 en environnement pharmaceutique, mais aussi de réaliser des investigations proportionnées au risque encouru pour déterminer les causes de défaillances du système, de déviations¹⁸, soit de tout écart relevé par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit. Ensuite pourront être mises en place les CAPA (« Corrective Action and Preventive Action »¹⁹), les revues de direction, les mesures de gestion du changement ainsi que toute démarche d'Amélioration de la Qualité. (18)

¹⁸ Aussi nommées *événements* Qualité, entendues dans le sens d'*écarts* par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi (1).

¹⁹ Mesures correctives, mesures préventives

5.5 21 Code of Federal Regulations (21 CFR)

Le CFR, Code of Federal Regulations, soit le Code des règlements fédéraux, est le recueil des règles générales et permanentes du gouvernement fédéral des États-Unis. La section 21 du CFR est réservée aux règles de la Food and Drug Administration.

Les parties 210 et 211 du 21 CFR, respectivement « Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs : General »²⁰ et « Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals »²¹, sont les parties consacrées aux médicaments. (19)

5.5.1 Les current Good Manufacturing Practices

Le terme *Current*²² renvoie à la temporalité actuelle, contemporaine et en cela constamment changeante et adaptable. Ces cGMP sont les exigences minimales attendues en fabrication, contrôles, etc. d'un médicament. De ce fait, si ces exigences ne sont pas remplies, il est à considérer que le médicament est frelaté, dénaturé, car n'étant pas de la qualité attendue selon le code fédéral américain. Aussi, selon le 21 CFR, dans un établissement pharmaceutique, toute personne agissant dans le cadre des cGMP, même celles n'appartenant pas au département d'Assurance de la Qualité, est responsable. De même, les actions réalisées pour assurer la qualité pharmaceutique ne sont pas cantonnées aux seules activités de l'Assurance Qualité ou du Contrôle Qualité, mais touchent toutes les étapes du cycle de vie du médicament. Enfin, tout document généré dans ce cadre est soumis au code fédéral, dès lors qu'une personne y appose sa signature – manuscrite ou électronique.

5.5.2 La partie 11 du 21 CFR

Concernant la signature, justement, lorsqu'elle est électronique, celle-ci est encadrée par la réglementation **21 CFR Partie 11** (20). Cette partie présente en détail l'utilisation réglementée des enregistrements électroniques et des signatures électroniques. Ceci permet de signer un document dématérialisé comme l'on signerait un document papier, en assurant le même niveau de sécurité des données. Le 21 CFR Partie 11 est essentiel en milieu

²⁰ Bonnes pratiques de fabrication actuelles dans la fabrication, la transformation, l'emballage ou la conservation des médicaments : généralités

²¹ Bonnes pratiques de fabrication actuelles pour les produits pharmaceutiques finis

²² *Current* : Courant, actuel, présent

pharmaceutique afin de prouver que les systèmes et logiciels sont authentiques, fiables et valables, dans le but de préserver l'intégrité et l'authenticité des données. Il comprend deux sous-parties majeures :

- Une consacrée aux données électroniques (avec contrôle des systèmes ouverts et des systèmes fermés) ;
- L'autre consacrée aux signatures électroniques (notamment avec le contrôle des identifications et mots de passe.)

Chez un fabricant, par exemple, un système informatique de Gestion des Processus Industriels est couplé à un système de Gestion Électronique des Documents (GED) afin que toute information d'une industrie pharmaceutique soit à jour, vérifiée et conforme, dans le but de contrôler la qualité, d'assurer une traçabilité maximale des produits, de suivre la production et de mettre en place des mesures correctives et, ou préventives.

5.5.3 Bénéfices du 21 CFR en Europe

Si mention du 21 CFR est ici faite, c'est parce que, quand bien même il relève de la réglementation américaine, il est massivement utilisé dans l'industrie pharmaceutique européenne. Lorsque la majorité du personnel est assignée chez elle, il paraît indiscutable qu'il faille assurer la validité des documents électroniques, leur fiabilité, l'authenticité des données, la sécurité, en impliquant matériels informatiques, logiciels, employés et procédures.

Il existe en Europe une ligne directrice ayant pour sujet les systèmes informatisés, l'Annexe 11 des Bonnes Pratiques de Fabrication. Si le 21 CFR est axé sur des mesures pour assurer la sécurité maximale des données, il n'évoque pas de notions de gestion des risques ou de criticité, par exemple, alors que l'Annexe 11 est concentrée sur une gestion de la Qualité basée sur les risques pour les systèmes informatisés.

Enfin, peut être cité en gestion de la Qualité pharmaceutique le 21 CFR 820 (Quality System Regulation).

5.6 Manuel Qualité et gestion propre à une industrie à standards élevés

Le manuel Qualité met à la disposition du personnel employé dans une industrie pharmaceutique les éléments relatifs à la politique Qualité de celle-ci. Ce manuel est une recommandation notable de l'ISO 9001 : 2005 et de l'ICH Q10 (21) et décrit le système de gestion de la qualité mis en place, ses interfaces et ses interdépendances. Il énonce notamment les référentiels et normes suivis par l'entreprise pharmaceutique et donne la couleur Qualité adoptée au sein de celle-ci.

6 Gestion des risques

Un point épineux qui ressort de tous ces référentiels et normes et qui concerne directement le sujet de la COVID-19 est la Gestion des risques car, après tout, c'est bien là le point de départ d'une gestion de la Qualité ciblée et efficace.

Le *risque* est entendu comme le croisement entre la probabilité de survenue d'un événement et la sévérité de cet événement. En plus des BPF, la norme ISO 9001 : 2005 l'aborde, le 21 CFR et l'ICH Q10 également, et c'est même le thème de l'ICH Q9 dont a été tiré et traduit le diagramme *infra* (Figure 8).

Afin de mettre en œuvre des mesures au sein de l'industrie pharmaceutique pour réduire les risques engendrés par la crise de la COVID-19 au sein d'une entreprise pharmaceutique, il s'agira de passer par une première étape d'évaluation et d'analyse de risque (ARI).

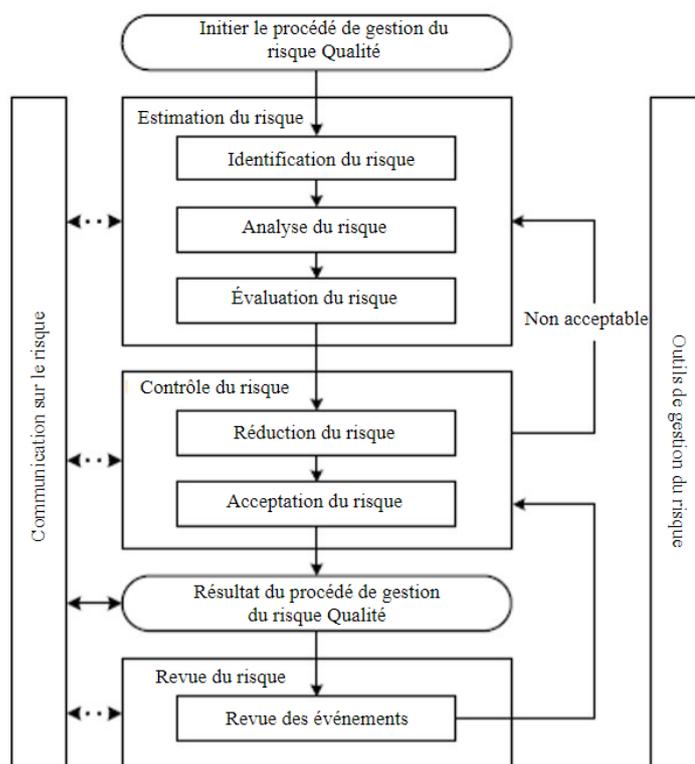


Figure 8: Procédé de Gestion du Risque Qualité tiré de l'ICH Q9 (18)

7 Bilan

Dans les sous-parties précédentes ont été abordés de nombreux référentiels, dont seules les Bonnes Pratiques de Fabrication ont valeur réglementaire – et sont donc obligatoires.

Suivre les BPF pour adapter son système de gestion de la Qualité est bien le minimum que puisse réaliser un établissement pharmaceutique pour atteindre le but constant de la qualité des produits et de la protection des patients. En revanche, les Bonnes Pratiques de Fabrication, bien que requérant un système de Qualité pharmaceutique, ne détaillent pas suffisamment certaines composantes de celui-ci en dehors de l'Orientation Patient. (Voir Figure 4).

C'est pourquoi les autres référentiels, soit les cGMP (avec le 21 CFR), l'ISO 9001 : 2015, les ICH Q10 et ICH Q9, ont été abordés ci-dessus et, à la lumière de celles-ci et des devoirs réglementaires, les problématiques liées à la COVID-19 pourront être développées dans la partie II.

PARTIE II : Problématiques de la crise de la COVID-19 en industrie pharmaceutique

Les problématiques générales de la Qualité sont :

- Liées au patient et aux exigences réglementaires. Le produit doit correspondre aux exigences spécifiées. La livraison doit être faite en temps et en heure.
- Liées à l'entreprise pharmaceutique. Les délais de fabrication ne doivent pas être supérieurs à ceux planifiés. Les produits ne doivent pas présenter de défaut de réalisation, ni de conception. Les coûts de fabrication ne peuvent pas être plus élevés que prévus.

Concernant la Qualité pharmaceutique en temps de COVID-19, on peut d'ores et déjà distinguer quatre groupes majeurs de problématiques relevant de cette question générale :

- Les problématiques purement juridiques ;
- Les problématiques liées au mode de transmission de la COVID-19 et aux caractéristiques que l'on nommera *scientifiques* ;
- Les problématiques en termes de production, afin d'assurer la continuité de l'offre de soin, minimiser les risques de rupture d'approvisionnement et de pénurie ;
- Les problématiques soulevées par le fonctionnement, la logistique, la documentation, etc. d'une entreprise pharmaceutique.

Tel qu'indiqué dans l'ICH Q10, les *facilitateurs* (21) de mise en œuvre d'un système de gestion de la qualité sont et la gestion des connaissances, et la gestion des risques Qualité. Aussi seront-ils également source de questionnement dans les pages qui suivent.

1 Crise sanitaire de la COVID-19.

Dans ces sous-parties seront abordés les problèmes d'ordre *scientifique*, nommés ainsi car découlant directement des caractéristiques de l'agent pathogène lui-même et non des conséquences indirectes – juridiques, organisationnelles, etc. – qu'il a provoquées.

1.1 Avant la COVID-19 : historique

De mars à juillet 2020, le nombre global de décès imputés à la COVID-19 se situait à près de 600 000 personnes, pour doubler et atteindre environ 1 200 000 à la fin du mois d'octobre 2020.

Avant celle-ci, la grippe espagnole, la grippe de Hong Kong, l'épidémie de SRAS ont marqué les esprits ; l'ampleur de ces grandes épidémies a été considérablement favorisée par le déplacement des populations et les fortes concentrations urbaines (22). Cependant, la pandémie de COVID-19 est la crise sanitaire ayant suscité la plus forte mobilisation internationale et sensiblement touché les industries, notamment pharmaceutiques, qui ont dû s'adapter à ces conditions exceptionnelles tout en maintenant le même niveau de qualité.

1.2 La COVID-19

Toutes les informations citées dans les sous-parties suivantes ont déterminé la gestion globale de la crise de COVID-19 et les mesures sanitaires, organisationnelles et techniques rapidement mises en place, et ont a fortiori conditionné celles appliquées dans l'industrie pharmaceutique, où règne par essence un système de gestion de la Qualité efficace et performant.

1.2.1 Apparition des premiers cas

Les premiers cas de pneumonies recensés en décembre 2019 à Wuhan dans la province de Hubei, en Chine, se sont révélés être causés par l'agent caractérisé comme un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2, soit, en français le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère). La maladie respiratoire COVID-19 (COronaVirus Disease 19) s'est rapidement propagée par *contamination*

interhumaine, entraînant la crise sanitaire mondiale déclarée *pandémie* par l'Organisation Mondiale de la Santé. (23) (24)

1.2.2 Description sommaire du virus et de la maladie

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des Coronaviridae, des virus à ARN positif. Sa période d'incubation est de deux à quatorze jours. Il est selon les dernières études stables pour plusieurs heures en aérosol. La COVID-19 se traduit cliniquement par un éventail de symptômes dont certains sont caractéristiques de l'infection au SARS-CoV-2 : fièvre, toux sèche, fatigue, expectorations, dyspnées, myalgies, céphalées, frissons, nausées, vomissements, congestions nasales, diarrhée, anosmie. (23)

1.2.3 Cycle de vie et épidémiologie moléculaire

Le mode de transmission de la maladie définit les mesures à mettre en œuvre. Il est désormais admis que la transmission de SARS-CoV-2 se fait par gouttelettes respiratoires échangées par contacts **interhumains**, de la même manière que pour les SARS et MERS^{23, 24} ou par contact avec des **objets inanimés** contaminés. Le virus pourrait également être répandu par aérosol ; toutefois, ceci est à ce jour encore sujet de recherches. Certaines études ont également suggéré une infection par transmission orofécale²⁵.

1.2.4 Persistance des coronavirus

Un fort sujet de préoccupation pour le fabricant pharmaceutique est la capacité des coronavirus à subsister pour des périodes prolongées sur certaines surfaces. Sur l'acier par exemple, à 4°C, les coronavirus sont rémanents jusqu'à 28 jours²⁶. À température ambiante, selon la nature des surfaces (plastique, métaux, verre...), ils peuvent subsister plusieurs jours.

²³ Sironi M, Hasnain SE, Rosenthal B, Phan T, Luciani F, Shaw M-A, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: A genetic, epidemiological, and evolutionary perspective. *Infect Genet Evol.* 1 oct 2020;84:104384 (23)

²⁴ Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.*323(18):1843-4. (25)

²⁵ Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* déc 2020;9(1):727-32.(26)

²⁶ Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 1 mars 2020;104(3):246-51. (27)

On ignore la capacité de réplication du SARS-CoV-2 sur les lignes de production impliquant des cellules en culture de lignées humaines.

Même si les fabricants ont déjà le devoir d'assurer une stratégie de désinfection poussée, la question de persistance du virus est loin d'être négligeable en environnement de production.

1.2.5 Prophylaxie

Concernant la prophylaxie – autre que médicamenteuse – de la COVID-19, il a été précocement recommandé de maintenir une hygiène des mains rigoureuse, de porter un masque, de recourir à des produits antiseptiques tels que l'éthanol, de conserver une distance interhumaine au moins supérieure à 2 mètres²⁷ et de mettre en œuvre un confinement des populations. Ces mesures sont d'emblée les seules options plausibles.

1.2.6 Sujets vulnérables

D'après les analyses statistiques publiés par OpenSAFELY²⁸(29), les décès dus à la COVID-19 ont été fortement associés aux facteurs de risque suivants : personnes de sexe masculin, personnes âgées, comorbidités telles que carences, diabète non traité, asthme sévère, et autres comorbidités nécessitant un soin médical prioritaire.

1.3 La chronologie des faits majeurs

Il peut être intéressant de rappeler la chronologie des faits majeurs liés à la crise de la COVID-19, car ils ont eu un impact direct sur l'organisation des entreprises pharmaceutiques.

²⁷ Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (28)

²⁸ OpenSAFELY est une plate-forme analytique sécurisée pour les rapports électroniques sur la santé, créée pour délivrer des résultats dans l'urgence de la crise sanitaire provoquée par l'épidémie de COVID-19 (29)

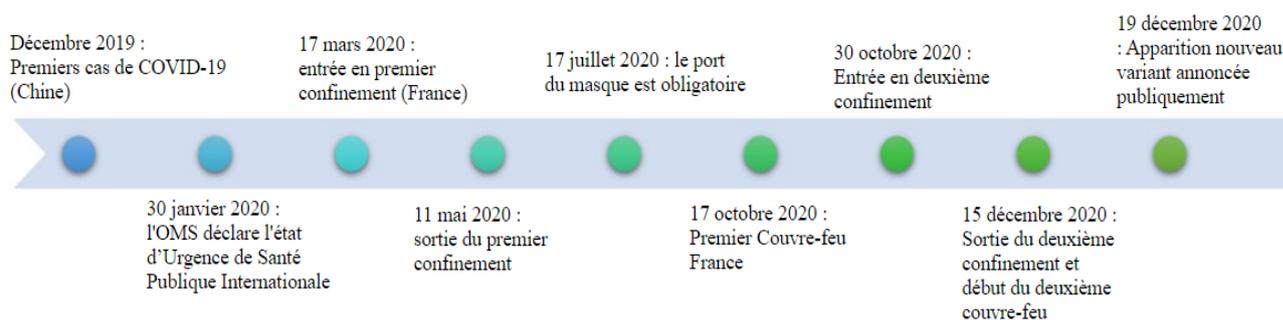


Figure 9: Chronologie des événements Covid-19

Les Autorités Réglementaires auront publié durant cette période des conseils et informations liés au SARS-CoV-2 tels que :

- Notice to Stakeholders: Questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the COVID-19 pandemic ²⁹, initialement publiée le 10 avril 2020 par la Commission Européenne, l'EMA et l'HMA. (30)
- Good Manufacturing Practice Considerations for Responding to COVID-19 Infection in Employees in Drug and Biological Products Manufacturing – Guidance for Industry³⁰, publié le 19 juin 2020 par la FDA (31). Ce document est un guide complet destiné aux fabricants pharmaceutiques et contient des conseils très utiles, notamment pour les fabricants n'ayant pas entièrement développé une méthode de gestion de risque ou lorsqu'un établissement a diminué ses activités et cherche à ramener une plus grande proportion de la main-d'œuvre sur le site.

Deux mots tirés des publications de la FDA et du Journal Officiel de l'Union Européenne semblent parfaitement illustrer cette notion de temporalité dans l'applicabilité des Bonnes Pratiques de Fabrication : *current* pour l'un, *cohérent* pour l'autre. Ils renvoient à l'évolution des connaissances, des risques, des mesures, des dispositions juridiques et à l'adaptation logique en découlant.

²⁹ Avis aux parties prenantes : Questions et réponses sur les attentes réglementaires concernant les médicaments à usage humain pendant la pandémie COVID-19 (30)

³⁰ Considérations relatives aux bonnes pratiques de fabrication pour répondre à l'infection au COVID-19 chez les employés de la fabrication de médicaments et de produits biologiques - Guide pour l'industrie (31)

1.4 Problématique : contamination sur les aires de production

1.4.1 Contamination des produits

Compte tenu du risque microbiologique, pour assurer que le produit final est de la qualité nécessaire, il faut s'assurer que toutes les étapes de production du médicament sont maîtrisées.

En pandémie virale de COVID-19, la problématique majeure pour la production pharmaceutique est l'éventualité de la contamination des aires de fabrication et par conséquent du produit.

L'enjeu est :

- 1) de protéger les produits et, finalement, les patients, d'une infection ;
- 2) d'assurer le respect de Bonnes Pratiques adaptées et conçues spécialement pour ce contexte afin de maintenir la chaîne d'approvisionnement en produits pharmaceutiques.

Il est fondamental de s'assurer que les personnes se rendant sur site de production en période de pandémie ne sont pas infectées par le virus de la COVID-19.

Il est également primordial, compte tenu de la période d'incubation du virus d'une part et de l'existence d'infections asymptomatiques d'autre part, de réviser son système de gestion de la qualité afin d'adapter les méthodes au risque viral.

Il s'agit de répondre aux questions qui pourraient intuitivement se présenter à l'esprit :

- Comment assurer avec certitude que les produits d'une entreprise pharmaceutique ne sont pas altérés par le virus de la COVID-19 ?
- Comment garantir qu'il y a absence de contamination croisée ³¹?
- Comment certifier l'absence de contamination des aires de production ?
- Comment soutenir qu'il n'existe qu'une probabilité infime que le virus de la COVID-19 ne circule pas sur un site de production ?
- Comment s'assurer que les produits de désinfection sont adaptés pour agir contre le virus de la COVID-19 ?

³¹ Contamination croisée : Déplacement ou du transfert physique non intentionnel d'un danger de nature biologique, chimique ou physique d'une personne, d'objet ou d'un lieu à un autre

1.4.2 Contamination sur le lieu de travail

Ainsi qu'abordé en 2.1.2, un site de production pharmaceutique ne comprend pas seulement, loin de là, des aires de production, où les règles d'hygiène - comprenant la sensibilisation du personnel aux risques microbiologiques et de contamination croisée - sont théoriquement d'un niveau élevé, en conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

Un site de production pharmaceutique, le *lieu du travail*, couvre l'ensemble des endroits où les employés doivent se trouver ou se rendre. Il comprend aussi, naturellement, les sanitaires, les zones « fumeurs », les restaurants d'entreprise, les salles de pause. Sur le lieu de travail est observé un brassage d'employés : chacun peut s'y retrouver, l'opérateur de production aux côtés d'une personne travaillant dans un bureau, par exemple.

On ne peut pas exclure le risque de contamination dans ces « zones à risque ».

De ce fait, l'enjeu lié au pouvoir infectant du SARS-CoV-2 dépasse le cadre des aires de production seules, il doit être étendu à l'ensemble du site et à l'ensemble du personnel s'y rendant.

1.4.3 Remarque sur la santé et la sécurité du personnel

La question de la santé et de la sécurité du personnel est ici abordée dans l'objectif de protéger les produits pharmaceutiques et les patients.

Le personnel, le facteur humain sont ici pris comme moyen et non comme but ; la finalité de la Gestion Qualité est le produit pharmaceutique, le médicament, qui doit être de la qualité requise pour le patient.

La protection des employés au sein d'une entreprise fabricant des produits pharmaceutiques n'est couverte ni par les BPF ni par les dispositions de l'OMS. Elle est prise en charge par la législation relative au travail propre à chaque Etat, ainsi en France par le Code du Travail.

2 Aspects juridiques

2.1 La crise de la COVID 19 : la loi

L'industrie pharmaceutique, ainsi que l'énoncent les articles détaillant l'état d'urgence sanitaire(32), n'est pas soumise à la fermeture provisoire, car il s'agit « d'établissements fournissant des biens ou des services de première nécessité. »

En revanche, les mesures drastiques prises par le gouvernement constituent bien entendu une nouvelle et lourde contrainte pour le fabricant de médicaments qui s'ajoute à toutes celles préexistantes, constitutives des Bonnes Pratiques de Fabrication et nécessaires à l'obtention d'une Autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique.

Le gouvernement français a mis en place une interdiction de déplacement en France, vulgarisée par les médias par l'expression « confinement de la population », le 17 mars.

Le télétravail est devenu la norme dans les entreprises pharmaceutiques pour les personnes dont les fonctions le permettent – *id est* des fonctions non directement en lien avec la production.

La période chronologique évoquée *supra* aura été jalonnée de décrets comme les suivants :

- Décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de COVID-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire (33) ;
- Décret n° 2020-884 du 17 juillet 2020 modifiant le décret no 2020-860 du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 (port du masque obligatoire) (34);
- Décret n° 2020-1257 du 14 octobre 2020 déclarant l'état d'urgence sanitaire (35).

2.2 Aspect réglementaire

Par l'aspect réglementaire des enjeux soulevés par la crise de la COVID-19 seront entendus les points des Bonnes Pratiques de Fabrication évoquées ci-dessous, car inscrites dans la réglementation européenne. Les éléments correspondant à une gestion de la Qualité mais dépassant le cadre juridique seront évoqués ultérieurement – bien qu'ils constituent la Partie III des BPF (Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication.)

Afin de respecter les exigences en matière de qualité pharmaceutique, quels sont les éléments des guides et textes réglementaires pouvant poser question et remettre en question les éléments préexistants sur un site industriel avant la pandémie ? Ceci permettra de déterminer les mesures à prendre.

Les références réglementaires sont la directive 2017/1572 (8) et le guide BPF de l'ANSM (1). Les questions qu'elles soulèvent seront complétées et précisées par d'autres questions suscitées par l'ICH Q10 (36), pour rester en conformité sous la menace COVID-19. Les extraits des deux référentiels sont placés en Annexe 1.

2.2.1 Système de Qualité Pharmaceutique (Pharmaceutical Quality System)

À la lumière de tout ce qui a été précédemment exposé, des extraits de la ligne directrice ICH Q10 ainsi que de l'ensemble du chapitre 1 des BPF, le Système de la Qualité pharmaceutique doit être ajusté à la situation de la COVID-19.

Le principe Qualité *Leadership*, soit la participation active de la direction et du personnel, n'est pas à prendre à la légère dans un tel contexte. La prise en compte et l'application des conseils de l'ICH Q10 seraient particulièrement avantageuses sur le sujet. En effet, l'ICH Q10 est un modèle pour un système de qualité pharmaceutique qui peut être suivi à tout moment du cycle de vie d'un produit pharmaceutique.

Toutefois, bien que présents dans le guide des BPF (Partie III, Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication), les éléments contenus dans l'ICH Q10 ne sont pas pour autant obligatoires, car il ne s'agit pas d'exigences réglementaires³². De ce fait, ses suggestions et recommandations seront abordées *infra* (cf. 4. Problématiques systémiques au sein d'une entreprise pharmaceutique).

³² « ICH Q10 décrit un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF ». (1)

2.2.2 Personnel

Les questions qui peuvent surgir à l'esprit concernant le personnel sont les suivantes :

- Comment gérer l'entreprise avec un personnel au nombre sévèrement limité ?
- Y a-t-il des procédures qui détaillent le mode opératoire pour ce genre de situation ?
- Comment assurer la formation du personnel selon le planning initial ?
- Les instructions concernant l'état de santé du personnel ont-elles été mises à jour pour s'adapter à la pandémie ?
- Les dispositions nécessaires ont-elles été formalisées et prises pour écarter le risque d'une personne contaminée sur le site ?

2.2.3 Locaux et équipements

Le fabricant devrait s'interroger sur les points suivants :

- Le risque de contamination croisée est-il évalué et contrôlé ?
- Des analyses de risque ont-elles été faites en prenant en compte l'apparition du SARS-CoV-2 ?
- Le nettoyage en place est-il adapté au SARS-CoV-2 ?
- Les produits d'entretien ont-ils été validés pour la désinfection d'un tel agent pathogène ?
- L'environnement est-il adapté pour minimiser le risque de contamination ?
- Quelles sont les améliorations techniques qui pourraient être prises ?

2.2.4 Documentation

À la lecture du chapitre 4 des BPF et de la directive, les questions suivantes pourraient être posées au sein d'une entreprise pharmaceutique :

- La documentation a-t-elle été mise à jour en tenant compte de la nouvelle source de contamination que constitue le SARS-CoV-2 ?
- Les déviations sont-elles formalisées ?
- La traçabilité des mesures de prévention et de correction est-elle assurée ?

- Compte tenu de l'expansion importante du télétravail, les données mémorisées sur support électronique sont-elles protégées des dangers d'accès non autorisé ?
- Des rapports d'évaluation du risque ont-ils été rédigés ?
- Les documents de type *instruction, guide, protocole* sont-ils suffisamment clairs pour être entendus de tous ?
- Les documents critiques sont-ils distribués au personnel concerné ?
- Le suivi des formations est-il établi ?
- Les procédures, protocoles, rapports, enregistrement des actions/conclusions décidées sont-ils établis pour les validations et qualifications des procédés, des équipements et des systèmes ? Pour l'entretien, le nettoyage et la désinfection ? Pour les questions de personnel (dont la formation aux BPF et aux questions techniques, l'habillement et l'hygiène et la vérification de l'efficacité de la formation) ? Pour la surveillance de l'environnement ? Pour la maîtrise des changements ? Pour les investigations des déviations et des non-conformités ?
- Compte tenu du recours fort probablement massif aux signatures électroniques et aux enregistrements électroniques, la sécurité des données mise en place est-elle au même niveau que pour une signature papier ?
- Y a-t-il une certification en place (par exemple du type 21 CFR Part 11) pour prouver que les systèmes et logiciels sont authentiques, fiables et valables ? Intégrité et authenticité des données sont-elles préservées, même en travaillant de chez soi ?

2.2.5 Production et Contrôle Qualité

Au regard des articles 10 et 11 de la directive et des chapitres 5 et 6 des BPF, il serait raisonnable de se poser les questions suivantes :

- Des mesures techniques et organisationnelles appropriées à la menace SARS-Cov-2 ont-elles été prises pour éviter les contaminations croisées ?
- Y a-t-il une évaluation du risque de contamination croisée ?
- Y a-t-il eu une réévaluation des procédés de nettoyage en incorporant le risque que présente le SARS-CoV-2 ?
- Les mesures techniques et organisationnelles mises en place sont-elles proportionnellement adaptées au risque de contamination par le SARS-Cov-2 évalué ?

- Y a-t-il des contrôles Qualité réalisés après le nettoyage pour s'assurer de son efficacité ?
- Y a-t-il des mesures spécifiques – et quelles sont-elles – à la prise en charge des éléments potentiellement souillés par le virus ?
- Enfin, une surveillance du comportement du personnel est-elle mise en place ?

2.2.6 Auto-Inspection

L'article 14 de la directive et le chapitre 9 dédiés à l'auto-inspection pourrait amener le fabricant pharmaceutique à se poser les questions suivantes :

- Des auto-inspections sont-elles prévues dans la situation immédiatement survenue de la crise sanitaire ?
- Des mesures correctives / mesures préventives (CAPA) sont-elles proposées ?
- Des rapports détaillent-ils les résultats de ces auto-inspections ?

2.2.7 Inspections - Audits

Selon les Article 46(f) de la Directive UE 2001/83/EC et Article 3 de la Directive UE 2017/1572, la conformité aux BPF doit être vérifiée par la conduite d'audits sur les sites de fabrication et de distribution. (8)

En raison de la pandémie, presque toutes les institutions d'inspection ont reporté leur inspection de routine. Des approches alternatives telles que l'évaluation à distance ont également été utilisées. Une procédure standardisée n'était dans un premier temps pas disponible, puis l'EMA a publié un guide pour ladite évaluation distancielle. (EMA/335293/2020) (37).

Du côté des entreprises pharmaceutiques, il leur a été vivement conseillé de conduire une évaluation du risque et de documenter avec précision les résultats obtenus pour bénéficier de cette disposition. Ceci doit également comprendre une planification des tâches à effectuer lorsque les restrictions seront levées et les audits sur site auront repris et seront répétés périodiquement.

A noter toutefois que la période de validité des certificats BPF a été automatiquement étendue à la fin 2021 – les autorités compétentes se réservant le droit d’inspecter un site si la situation le permet.

2.3 Et la FDA ?

Les entreprises pharmaceutiques, même françaises, ont tout intérêt à rester en conformité avec les exigences de la FDA et de son 21 CFR en plus de celles des BPF européennes, considérant leur fiabilité, leur haut niveau de Qualité et bien sûr pour conserver leur place dans le marché international. La partie 11 du 21 CFR est particulièrement source de questionnements, compte tenu de la numérisation des pratiques – par exemple expansion des signatures et enregistrements électroniques – en période de COVID-19.

3 Les enjeux de productivité soulevés par la pandémie de la COVID-19

Tout en respectant les mesures juridiques imposées précédemment citées, il faut assurer une activité et une production avec un effectif réduit. Rappeler à des pharmaciens – notamment – l’importance de l’industrie pharmaceutique pourrait sembler de la hardiesse, pourtant la crise de la COVID-19 a mobilisé les différentes agences réglementaires et institutions internationales pour marteler l’importance capitale et primordiale du secteur. Ceci aura eu pour conséquences une adaptation rapide des champs juridiques et l’implication des pouvoirs publics.

Il ne s’agit pas simplement de pertes financières, de compétitivité – des industries comme celles des transports ont été sacrifiées sans vergogne par les gouvernements – mais de la continuité de production pour assurer la Santé Publique.

Ils font écho aux problématiques Qualité abordées dans l’introduction au chapitre : les délais de fabrication ne doivent pas être supérieurs à ceux planifiés et les coûts de fabrication ne peuvent pas être plus élevés que prévus.

3.1 Éviter les pénuries de médicaments

Deux guides référentiels, comme celui de la FDA, « Planning for the Effects of High Absenteeism to Ensure Availability of Medically Necessary Drug Products »³³ (38) et la norme « ISO 22301 : 2019 - Security and resilience — Business continuity management systems — Requirements »³⁴ (39) indiquent que les fabricants pharmaceutiques – notamment – doivent s’assurer de fournir sans interruption les produits finis, les médicaments. Ceci constitue le *Plan de continuité de l’activité*.

En temps de pandémie mondiale, la gestion de la Qualité est plus importante que jamais pour assurer la continuité de l’offre de soin.

3.1.1 Pénurie due à des défauts qualité

En 2011, la FDA publiait un rapport concernant la pénurie de produits médicinaux aux États-Unis. Dans l’ensemble, 43% des 127 pénuries ayant fait l’objet de l’investigation ont été attribuées à des problèmes de qualité de fabrication. (40) Car là est bien le problème : produire, oui, mais en respect des exigences afin de fournir des médicaments de la qualité attendue, que l’on soit ou non en situation de pandémie mondiale. En outre, le guide publié par la FDA à destination des producteurs de médicaments en temps de crise de la COVID-19 rappelle que s’il existe un risque pour la sécurité ou la qualité d’un produit pharmaceutique, celui-ci est considéré comme frelaté selon les cGMP (31). Le lot ne doit par conséquent pas être libéré.

3.1.2 Demande de médicaments en hausse en lien direct avec la COVID-19

La demande collatérale due à la pandémie de COVID-19 a conduit à une hausse significative de la demande en certains médicaments, demande qui devient urgente. Nombre des patients hospitalisés pour COVID-19 requièrent un traitement sous oxygène, une intubation, une thérapie faite d’anesthésiques, antibiotiques, musculorelaxants, antidiurétiques, etc. De plus, les produits thérapeutiques respiratoires et cardiaques, les analgésiques, les anticoagulants, les produits de nutrition entérale ou parentérale sont fondamentaux pour la prise

³³ Programme pour les effets d’un absentéisme élevé afin d’assurer la disponibilité des produits pharmaceutiques nécessaires.

³⁴ Sécurité et résilience - Systèmes de gestion de la continuité des activités – Exigences

en charge intensive des patients atteints de COVID-19. Pour surenchérir, la demande d'analgésiques a également augmenté chez les populations, se constituant des stocks de médicaments hors-prescription en réaction, par frayeur, à la pandémie.

3.1.3 Demande de médicaments non en lien avec la COVID-19

Les autres maladies continuent de frapper, voilà un poncif, mais aussi une éternelle réalité. La dernière liste des médicaments essentiels publiés par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2019 dénombre quatre-cent soixante médicaments assurant une base minimale pour le système de santé.(41) L'accès équitable à un traitement thérapeutique approprié est vu aujourd'hui comme ayant des effets essentiels sur la Santé Publique d'une communauté.

3.1.4 Pénurie hors fabrication de médicaments

Il s'est révélé manifeste dès les premières semaines de l'état d'urgence sanitaire que les mesures protectionnistes prises par les différents gouvernements pour assurer la santé de leur propre population a touché l'approvisionnement global pharmaceutique. Et chacun de s'assurer ses propres stocks de médicaments, privant les autres pays. De plus, il va sans dire qu'aucune fabrication, distribution n'est envisageable sans le concours d'autres industries (chimiques, pour l'approvisionnement en excipients et principes actifs ; de transports ; de logistique). Or, le secteur tertiaire est touché par les mesures de lutte contre la pandémie et les activités réalisées par des sous-traitants sont, elles aussi, concernées par les BPF.

3.2 Réponse de l'Union Européenne pour maintenir l'apport en médicaments

La Commission Européenne, en phase précoce de la crise de la COVID-19, a appelé l'industrie pharmaceutique à continuer et même à augmenter sa capacité de production pour tous les médicaments pour lesquels a été observé une hausse significative de la demande, en raison de l'épidémie de COVID-19 (42).

Pour maintenir l'apport en médicaments, l'Union Européenne a pris des mesures, parmi lesquelles se trouvent les suivantes :

- Pour augmenter et réorganiser la production, les différentes entreprises pharmaceutiques ont été enjointes à coopérer. Des facilités légales pour rester en conformité ont été mises en place. Les industriels ont été soutenus par les gouvernements pour trouver les mesures efficaces et ressources – notamment financières – pour réduire le risque de rupture de stock.
- Les états membres ont dû assurer l'accès du personnel à un EPI (Équipement de Protection Individuel.) Ceci est non seulement un aspect requis par la législation européenne sur la santé et la sécurité, mais également nécessaire pour prévenir la contamination croisée et assurer la qualité des médicaments.
- Des flexibilités réglementaires ont été autorisées en industrie pharmaceutique pour assurer un ravitaillement suffisant et optimiser la capacité de production, notamment en ce qui concerne les AMM. En prenant en compte la crise actuelle sans précédent, les procédures de changement de fournisseurs de matières premières, les désignations de nouveaux sites de production ou l'extension des dates d'expiration ont été accélérées – tant que la qualité est assurée.
- Assurer le soutien nécessaire au secteur des grossistes-répartiteurs. Ils doivent être autorisés à continuer leur activité en pleine capacité ; ses employés doivent toujours avoir accès aux EPI.

4 Problématique systémique d'une entreprise pharmaceutique

La gestion de la Qualité développée dans les parties précédentes était abordée sur l'axe patients - sécurité du produit – respect des exigences réglementaires - Santé Publique. Axe bien entendu fondamental pour une entreprise pharmaceutique.

Cependant, la gestion de la Qualité a d'autres buts et bénéfices (cf. Tableau 1) comme le contrôle des processus, la réduction des gaspillages (les dénommés *mudas*³⁵ dans le système Lean), l'anticipation des erreurs, la diminution des coûts ou encore la facilitation des formations.

³⁵ Muda est le terme japonais utilisé pour « gaspillage ». (10)

En outre, l'apport des conseils de l'ICH Q10 serait très bénéfique pour un système Qualité pharmaceutique.

Enfin, pratiquer la distanciation physique et minimiser le déplacement des populations sont les mesures les plus communes prises tant localement qu'internationalement. Afin de réduire la transmission de COVID-19, les fabricants pharmaceutiques ont adopté de nouvelles façons de travailler qui impliquent moins d'interactions physiques et davantage d'interactions virtuelles, mais aussi soulèvent des questions.

4.1 Gestion du personnel

Les premières questions qui viendraient à l'esprit sont celles concernant le télétravail :

- Qui serait en premier lieu concerné ? Qui exclure du site ? Faut-il se limiter aux seules personnes vulnérables ? Comment définir les « cas contacts » ?
- Comment transmettre de la bonne manière l'information ?
- Comment vérifier que les mesures prises sont respectées, malgré les comportements anti-sociaux (et anti-qualité) nés du sentiment de lassitude et de l'exaspération générale ?
- Comment gérer un personnel au nombre sévèrement limité ?
- Comment maintenir le lien afin que les informations continuent de circuler et ne pas perdre en performance et productivité ?
- Quelle communication des risques mettre en place ?
- Comment transmettre par exemple les informations de prévention liées aux cyber-attaques en forte augmentation (tentatives d'hameçonnage³⁶ et diffusion de logiciels malveillants par les messageries électroniques) afin que celles-ci soient prises en compte ?
- Pour le personnel présent sur site, comment faire en sorte qu'il ne néglige pas son hygiène personnelle, qu'il utilise régulièrement les bornes distributrices de solution hydro-alcoolique et se lave régulièrement les mains ?

³⁶ L'hameçonnage, en anglais nommé phishing, est une technique frauduleuse destinée à leurrer l'utilisateur pour l'amener à communiquer des données personnelles (comptes d'accès, mots de passe...) en se faisant passer pour un tiers de confiance.

4.2 Télétravail

Afin d'instaurer le télétravail pour le maximum d'employés :

- L'entreprise a-t-elle les ressources nécessaires :
 - En ordinateurs portables ?
 - En licences VPN³⁷?
 - En casques auditifs ?
 - Éventuellement en écrans supplémentaires ?
- Tous les collaborateurs disposent-ils d'un réseau capable de soutenir une telle charge ?

Pour faciliter et permettre l'accès à la documentation :

- L'entreprise pharmaceutique a-t-elle un logiciel de Gestion électronique des documents (GED, encore appelé DMS pour Document Management System) ?
- L'entreprise a-t-elle mis en œuvre un processus de numérisation des données ?
- La partie 11 du 21 CFR est-elle constamment appliquée ?

4.3 Transposition des méthodes Lean à un espace domestique (43)

En période de pandémie et de restrictions, il est judicieux de limiter au minimum les gaspillages (ressources, stocks, énergie...). Selon le choix d'une entreprise, la méthode Lean peut être préexistante à la crise de la COVID-19.

En ce cas, la question suivante pourra être posée :

- Est-il possible (et si oui comment ?) de transposer les méthodologies habituellement collectivement utilisées à un espace domestique ?
- Les méthodes collectives du Lean sont-elles réalisables du domicile des employés ? Peuvent être données en exemple les méthodes suivantes :
 - Le « *gemba walk* » (c'est-à-dire la visite sur le terrain),

³⁷ VPN : Outil qui permet de se connecter au réseau privé à distance ; le VPN est utilisé pour se connecter au réseau de l'entreprise lorsque l'employé est en télétravail. Un des risques primaires du télétravail est de ne pas avoir une infrastructure prête pour le confinement, par exemple n'ayant pas assez de licences VPN.

- Le Management Visuel (méthode claire et simple pour organiser et présenter les informations), dont la méthode « *Obeya* » (*grande salle*) en japonais fait partie,
- Le SMED (Single Minute Exchange of Dies, méthode pour réduire les gaspillages en processus de fabrication).

4.4 Questions soulevées par le désir de conformité à l'ICH Q10

Considérons un établissement fabricant de médicaments au système Qualité pharmaceutique bien installé : Quels seraient les éléments à prendre en considération pour être en conformité à l'ICH Q10 à la lumière de la situation sanitaire entraînée par la COVID-19 ?

À la lecture du document, d'autres questions peuvent encore s'ajouter à toutes les précédentes.

4.4.1 Problématiques concernant le Système Qualité Pharmaceutique lui-même (chapitre 1 de l'ICH Q10)

- Après application d'une méthode de gestion des risques, les actions à mettre en œuvre ont-elles été déterminées, priorisées ? Les processus et la qualité des produits sont-ils surveillés à la lumière des risques identifiés liés au nouvel environnement sanitaire ?
- Des sources de connaissances fiables sont-elles exploitées dans la mise en place de l'analyse du risque ?
- Les documents en place – procédures, instructions – ont-ils été complétés ?
- Quels sont les indicateurs de performances mis en place permettant de suivre et de mesurer l'efficacité des dispositions prises pour lutter contre le risque lié au SARS-Cov-2 ?

Il s'agit donc d'améliorer, mettre à jour, compléter les éléments certainement déjà existants tels que :

- La documentation Qualité (requis par le chapitre 4 des BPF),
- La surveillance des processus et de la qualité des produits,
- L'application des mesures correctives et mesures préventives (CAPA),

- Les indicateurs.

4.4.2 Problématiques concernant la responsabilité de la direction (chapitre 2 de l'ICH Q10)

- La politique Qualité a-t-elle été adaptée à la situation sanitaire ? Décrit-elle les intentions générales de l'entreprise en matière de qualité, et par extension la lutte contre la contamination au sein de l'établissement ?
- La direction de l'entreprise, par sa politique Qualité, s'assure-t-elle de la compréhension du personnel à tous les niveaux de la société des orientations prises ? La communication est-elle claire pour tous ? Une revue périodique est-elle prévue pour vérifier l'efficacité de la politique Qualité mise en place ?
- La direction de l'entreprise a-t-elle défini et communiqué à son personnel les objectifs de qualité nécessaires pour mettre en œuvre la politique qualité ? Ces objectifs sont-ils bien transmis à l'ensemble du personnel, du cadre responsable Contrôle Qualité à l'agent de nettoyage ?
- La direction fournit-elle les ressources et les formations nécessaires pour l'atteinte des objectifs de qualité ?
- En matière de ressources (qu'elles soient humaines, financières, matérielles, techniques), celles-ci sont-elles appropriées pour entretenir le système qualité pharmaceutique, spécifiquement le processus de lutte contre la contamination par le SARS-CoV-2 ?
- Pour ce qui est de la communication interne au sein de l'établissement pharmaceutique, est-elle adaptée à tous, circule-t-elle suffisamment et bien entendu est-elle régulièrement mise à jour en temps de variabilité évidente de la situation sanitaire et de la réglementation applicable ?
- La direction, « responsable de la gouvernance du système qualité pharmaceutique à travers la revue de direction », assure-t-elle *en permanence* son adéquation et son efficacité, par un système d'évaluation par exemple ?

4.4.3 Problématiques concernant l'Amélioration Continue (chapitres 3 et 4 de l'ICH Q10)

Le chapitre 3 (Amélioration continue de la performance des processus et de la qualité des produits) décrit des éléments déjà requis par les BPF :

- Surveillance de la performance des procédés de fabrication,
- Actions Correctives – Actions Préventives (CAPA),
- Maîtrise des changements (Change Control),
- Revue de la Qualité du Produit.

Le chapitre 4 (Amélioration continue du système qualité pharmaceutique) est davantage intéressant à la lumière du système de Gestion de la Qualité. Pour un Système Qualité déjà en place, il propose des pistes d'amélioration :

- De la revue de direction du système qualité pharmaceutique,
- De la surveillance des facteurs externes et internes et
- De l'utilisation des données de sortie de la revue.

Par exemple :

- La direction de l'établissement pharmaceutique a-t-elle prévu un processus formalisé d'examen du système mis en place et incorporant les changements provoqués par la situation sanitaire ?
- La direction a-t-elle installé un processus de surveillance des facteurs internes dont :
 - Les améliorations apportées au système qualité pharmaceutique et aux processus connexes,
 - L'attribution ou la réattribution des ressources et de la formation du personnel,
 - les révisions de la politique qualité et des objectifs qualité,
 - la documentation et la communication des résultats de la revue de direction et des actions, y compris la remontée des questions pertinentes à la haute direction ?

PARTIE III : Réponse Gestion de la Qualité

La crise de la COVID-19 a brutalement et violemment injecté une piqûre de rappel sur les activités prioritaires et essentielles, notamment sur le rôle critique et vital des entreprises pharmaceutiques dans le développement des vaccins et dans l’approvisionnement continu en médicaments, et ceci afin que les patients puissent être traités de manière ininterrompue.

La production de médicaments nécessite de respecter des normes de qualité des plus élevées tout en respectant les délais impartis. De fait, une organisation rigoureuse et appropriée de la Qualité est fondamentale afin de répondre aux exigences de Santé Publique, législatives, réglementaires, mais aussi à celles propres du groupe pharmaceutique.

La base d’une organisation Qualité est constituée de référentiels qualité et doit reposer sur une communication efficace, des instances de pilotage, la gestion du risque, la prévention et l’amélioration continue.

1. Plan de continuité

Les fabricants pharmaceutiques doivent s’assurer de fournir sans interruption les produits finis de la qualité exigée. Ceci constitue le *Plan de continuité de l’activité*. Ce plan de continuité comprend des décisions et la gestion des risques telles que :

- Gestion des effectifs et des présences : le télétravail est la norme en période de confinement pour les personnes dont les fonctions le permettent ;
- Prioriser les opérations essentielles et reporter celles qui le sont moins ;
- Préserver la sécurité des salariés ;
- Gérer les stocks.

Aux États-Unis, la FDA a prévu la mise en place d’un tel plan de continuité en respect des Bonnes Pratiques dans son guide publié en 2011 quant à la survenue d’une crise (incluant le risque d’une pandémie...) pour parer au péril que pourrait constituer un fort absentéisme au sein d’une industrie pharmaceutique pour l’approvisionnement en médicaments et la continuité de l’offre de soin. (38) Tout changement prévu dans le plan de continuité de l’activité pharmaceutique affectant potentiellement la qualité des produits doit faire l’objet de déviations et de procédures, comme l’indiquent le chapitre 4 des BPF et le 21 CFR 211.100(b).

2. Buts du système Qualité

En dépit des contraintes systémiques gigantesques provoquées par la COVID-19, les buts d'un système Qualité efficace demeurent les suivants :

- Maintenir le niveau du système de gestion de la qualité mis en place ainsi qu'assurer son amélioration continue dans l'optique d'assurer sa robustesse dans le temps ;
- Effectuer une supervision de la qualité (notamment en classifiant les événements qualité liés aux Bonnes Pratiques de Fabrication : anomalies, résultats hors standard ou résultats hors spécification, maîtrise du changement, action correctives/actions préventives...). Ceci est possible par la génération d'une **documentation qualité** : procédures, instructions, protocoles, rapports, spécifications, revue annuelle produit, rapports d'auto-inspection, etc. ;
- Identifier les risques Qualité et mettre en place des plans d'action ;
- Promouvoir la Culture Qualité auprès du personnel et lui fournir des formations ;
- S'assurer de la performance du système à l'aide d'indicateurs

Dans les sous-parties qui suivent, afin d'atteindre ces buts, seront d'abord présentées, organisées en trois niveaux, les actions mises en œuvre, avec des illustrations pratiques :

- Les moyens (avec par exemples la distribution de masques, l'augmentation de la fréquence d'entretien des locaux, un réaménagement des locaux...)
- L'humain (avec les thèmes de la formation, du pilotage, de la communication, du télétravail...)
- Le documentaire (en abordant la gestion du risque, la génération de documents Qualité, l'édition de guides, etc.)

Ces trois niveaux structurent le système de Gestion de la Qualité, comme évoqué *supra*.

Enfin, il s'agira de s'assurer de la réussite des plans d'actions dans une démarche d'Amélioration Continue de la Qualité.

Cette partie n'a pas l'ambition de détailler exhaustivement toutes les mesures qui ont pu être prises, mais d'en proposer les grands principes avec illustrations pratiques. En outre, l'applicabilité des principes des différents référentiels dépend du système déjà mis en place avant la pandémie. De ce fait, à ce système préexistant seront proportionnés les efforts à fournir.

3. Mesures prises au niveau documentaire

3.1. Gestion de la documentation BPF - méthodologie

Comme le recommandent les différents référentiels, après élaboration d'un document, il faudra l'identifier pour le situer dans la documentation générale (s'agit-il d'une instruction ? d'un protocole ? d'un autre type de document ?), et le dater pour suivre son évolution avec incorporation des mises à jour.

La diffusion des documents est essentielle. Les employés concernés doivent être informés de l'existence d'un document pour ensuite en prendre connaissance. Par exemple, un opérateur de production qui aurait à effectuer une mise à blanc sur une ligne de production doit prendre connaissance des modifications du processus de nettoyage.

La vérification et l'approbation des documents sont elles aussi importantes. Tout document devra être vérifié par au moins un représentant du département Qualité, conscient des risques soulevés et des exigences réglementaires requises.

Concernant la durée de vie des documents générés en période de COVID-19, une instruction sera-t-elle encore valable une fois la période de confinement dépassée ? Une procédure est-elle toujours applicable après la période d'état d'urgence sanitaire ?

Enfin, afin d'assurer la traçabilité des actions réalisées pendant la Gestion Qualité de la crise de la COVID-19 au sein d'une entreprise pharmaceutique, la documentation doit être archivée après la date péremption. Il faut assurer la présence de preuves documentaires de tout ce qui a été fait et entrepris, dans le cas où des réclamations adviendraient après libération d'un lot, ou bien lors d'une inspection réglementaire, par exemple.

La gestion et la maîtrise des documents est fondamentale : si jamais la situation COVID-19 venait à évoluer, de quelque manière que ce soit, il faut pouvoir :

- Supprimer le document (le rendre caduque et inaccessible au personnel, mais toujours tracé), s'il est périmé,
- Ou le mettre à jour,
- Le diffuser aux personnes concernées.

3.2. Génération de documents BPF ou non BPF

3.2.1. Exemple de documents pouvant être générés pendant la pandémie

En période de gestion de la crise de la COVID-19, différents types de documents ont pu être générés, qu'ils soient de nature BPF ou non.

Peuvent être donnés comme exemples :

- Des procédures spécifiquement créées pour la situation (Ex : détail de la décontamination d'une surface souillée par le SARS-Cov-2 ; gestion du personnel malade ou suspecté de l'être.) ;
- Des mises à jour de procédures (Ex : sur les règles de nettoyage et de désinfection en zone blanche.) ;
- Des rapports (Ex : validation de tels produits désinfectants ; évaluation de la sensibilité du SARS-CoV-2 à tels produits ; rapport d'évaluation de l'efficacité du procédé de nettoyage sur le SARS-CoV-2.) ;
- Des instructions (Ex : utilisation de tels produits désinfections ; gestion de l'activité en période de restriction.)
- Des rapports (Ex : Relevés d'enregistrements concernant le nettoyage : filtration de l'air, pression de l'air, mouvement de l'air, spécifiquement adapté au SARS-Cov-2.)
- Des registres d'enregistrements de formation du personnel ;
- Des rapports de prise de décisions de l'entreprise pour diffuser à son personnel l'orientation de sa politique Qualité (Ex : Décision d'utiliser tel logiciel accrédité pour les signatures électroniques, conformément au 21 CFR.)

Pour faciliter la prise de connaissance rapide des documents par tout employé, le vocabulaire utilisé doit être clair et compréhensible.

3.2.2. Exemple de méthode de rédaction d'un document

Afin de rédiger efficacement un document, la méthode QQQCCP peut être utilisée. Pour une procédure, par exemple :

Qui ? Quel est le personnel concerné, sa fonction, ses responsabilités ?

Exemple : Un opérateur de production.

Quoi ? Quel est le but de la procédure, quel est son objet ?

Exemple : désinfection virucide anti-SARS-CoV-2 des lignes de production après campagne de production.

Où ? Dans quel bâtiment, dans quel local ?

Exemple : bâtiment de production d'héparines.

Comment ? Quelle est l'organisation de la désinfection, quels sont ses moyens ?

Exemple : Utilisation de tels produits désinfectants évalués et validés spécifiquement pour le SARS-CoV-2.

Combien ? Quelle est sa fréquence, sa durée ?

Exemple : Deux nettoyages après campagne de fabrication.

Pourquoi ? Quel est le besoin de rédiger / mettre à jour une procédure ?

Exemple : Après analyse de risque de la menace SARS-CoV-2.

Des références aux normes et guides BPF régissant la procédure seraient également à rajouter.

3.2.3. Documentation à améliorer relative aux recommandations de l'ICH Q10

En utilisant les facilitateurs (gestion des connaissances et gestion du risque), il faut améliorer :

- Le système CAPA,
- Le système de maîtrise des changements (CC : Change Control),
- Le système des anomalies et des déviations (un exemple de déviation qui peut avoir lieu est la découverte de la COVID-19 chez un employé ayant récemment manipulé des produits),
- Les indicateurs de performances de la Gestion de la Qualité mise en place dans ce contexte.

Par ailleurs, il est nécessaire d'assurer que les personnes en charge d'évaluer et de valider les processus, les matériels, soient indépendantes du service de Production.

3.3. Gestion du risque (cf. ICH Q9)

La FDA, en publiant son guide « Good Manufacturing Practice Considerations for Responding to COVID-19 Infection in Employees in Drug and Biological Products Manufacturing – Guidance for Industry » (31) est claire sur ses intentions : ainsi que pour tout risque, il est attendu des fabricants qu'ils évaluent si le virus SARS-CoV-2 entraîne des risques de contamination et si le virus peut avoir un impact défavorable sur la sécurité et la qualité des produits, et qu'ils mettent en place des contrôles et, le cas échéant, des CAPA qui pourront prévenir toute contamination des produits si défaillance il y a.

En d'autres termes, une analyse de risque est requise et celle-ci doit prendre en compte les dispositions juridiques applicables. Ce type de document pourrait tout à fait être demandé par un inspecteur d'une Agence Réglementaire.

Il s'agit de s'assurer de l'adéquation des contrôles BPF préexistants pour protéger le matériel, les composés, les emballages et in fine les médicaments contre des employés potentiellement atteints de la COVID-19.

Il faut d'abord identifier le danger, le risque. Les causes peuvent être recherchées grâce à un outil Qualité tel que le diagramme d'Ishikawa. Après cela, une Analyse de Risque (ARI) doit être menée. S'il existe pour cela plusieurs méthodes envisageables selon les ressources de l'entreprise, la donnée d'entrée commune à toutes ces méthodes est issue d'un travail pluridisciplinaire.

3.3.1. L'AMDEC

L'Analyse des Modes de Défaillances de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)³⁸ est une méthodologie qualité qui consiste à identifier et analyser les défaillances d'un système, d'un produit ou d'un procédé. Les modes de défaillances, leurs causes et leurs effets sont analysés dans le but de minimiser voire d'éliminer leurs risques associés. L'AMDEC permet alors de soutenir le processus de prise de décision pour réduire les risques et les contrôler.

L'AMDEC est de plus en plus utilisée en sécurité, maintenance et disponibilité non seulement sur le matériel, mais aussi sur le système, le fonctionnel et le logiciel.

³⁸ Plus couramment nommée de son appellation anglaise « FMEA ».

L'identification des modes de défaillances potentiels s'effectue par un groupe de travail pluridisciplinaire, par mise en situation courante ou dans la pire des situations envisageables, ou encore par retour d'expérience. L'analyse des modes de défaillances s'articule alors autour de trois critères caractérisant les défaillances : leur gravité, leur fréquence, leur niveau de contrôle. Ceux-ci permettent de déterminer un « Indice de Priorité des Risques » qui représente la criticité, soit le niveau de risque du mode de défaillance. Cet indice facilite la classification du risque et sa hiérarchisation afin de définir les actions à mettre en place en fonction de leur priorité.

L'AMDEC est une technique spécifique de la sûreté de fonctionnement. Elle est avant tout une méthode d'analyse de systèmes (d'éléments fonctionnels ou physiques, matériels, logiciels, humains ...) en s'appuyant sur un raisonnement inductif (causes et conséquences), pour l'étude organisée des causes, des effets des défaillances et de leur criticité.

Toutefois, l'AMDEC coûte cher et son application prend du temps, bien que très efficace une fois mise en place.

3.3.2. HACCP

L'HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) est une méthodologie de gestion de risque très utilisée dans le domaine agro-alimentaire. Cependant, le Guide de l'OMS recommande fortement de mettre à profit ce concept, récent dans le secteur de l'industrie pharmaceutique. La méthodologie HACCP permet de renforcer le système Qualité où elle est appliquée.

Néanmoins, la méthode HACCP, selon l'article PharmaInnovation « Food safety and COVID-19: Limitations of HACCP and the way forward³⁹ » (44), ne suffirait pas pour contrer les risques associés à la pandémie de COVID-19, car elle n'est pas conçue pour une conception holistique des risques : elle ne permet pas de gérer des risques non identifiés.

³⁹ *Sécurité alimentaire et COVID-19: limites du HACCP et voie à suivre*

3.3.3. Propositions de méthodes de gestion des risques spécifiques au SRAS-CoV-2

Sur la scène internationale, des propositions de méthodes applicables spécifiquement au SARS-CoV-2 ont fleuri pour contribuer à l'effort collectif d'évaluation des risques liés à cet agent biologique.

Les industries pharmaceutiques peuvent prendre en considération tous ces travaux pour réfléchir et mettre au point leur propre méthode de gestion des risques, applicable à leur propre environnement de travail. Peuvent être données en exemple les publications *Assessing and managing the risks of COVID-19 in the workplace: Applying industrial hygiene (IH)/occupational and environmental health and safety (OEHS) frameworks*⁴⁰. (45)

3.3.4. Conduire sa propre méthode

Compte tenu des limites et lourdeurs des deux méthodes précédemment citées, un établissement pharmaceutique peut mettre au point sa propre méthode d'évaluation du risque en s'inspirant de l'ICH Q9, par exemple.

Dans le cas de la COVID-19, au sein d'une usine de production de produit pharmaceutique, deux voies de contamination des produits peuvent raisonnablement être envisagées :

- Contamination par un opérateur, par une personne ayant eu accès au bâtiment ;
- Contamination après entrée de matériels ou d'une matière première souillés - le cas le plus probable étant par une matière première d'origine biologique.

Concernant le risque de contamination par un membre du personnel, le guide publié par la FDA signale que si les mesures et moyens qu'elle recommande (voir *infra*) sont appliqués, le risque peut être considéré comme très faible. Il doit être pris en compte le mouvement du personnel, par exemple vers des zones du lieu de travail tels que les salles de pause, les sanitaires, etc., où se trouvent des personnes non employées à la production (personnel de bureau) et où l'application des pratiques BPF n'est pas de mise et donc le risque de transmission beaucoup plus important qu'en aire de production.

⁴⁰. *Évaluation et gestion des risques du COVID-19 sur le lieu de travail : application des cadres d'hygiène industrielle (IH) / de santé et sécurité au travail et environnementale (OEHS)*

Concernant le nettoyage et la désinfection, une revue d'efficacité des produits utilisés doit être conduite. Les produits de désinfection doivent être validés, de même que les temps de contact, à plusieurs niveaux de contamination virale.

La production pharmaceutique englobant des médicaments dont les matières premières et principes actifs sont de natures très différentes les unes des autres (chimique, d'origine animale, d'origine biologique (enzymes, anticorps etc.)) une analyse de risque doit être conduite spécifiquement. Pour les produits d'origine biologique, il doit être considéré la probabilité que le virus puisse se répliquer dans les cultures cellulaires, par exemple.

Quoiqu'il en soit, toute analyse de risque doit être menée selon l'état actuel des connaissances scientifiques et spécifiquement selon la nature des produits pharmaceutiques et des matières premières.

3.4. Numérisation documentaire

Alors que le télétravail est passé du côté de la normalité pour les activités qui pourraient être qualifiées d'intellectuelles (par opposition à celles qualifiées de manuelles), la numérisation documentaire permet de se passer du papier.

Toutefois, il est nécessaire d'assurer la sécurité des données, en suivant les recommandations de la partie 11 du 21 CFR ou encore l'Annexe 11 aux BPF.

De nombreux logiciels sont présents sur le marché, mais il faudra veiller à ce qu'ils répondent aux normes des BPF. Ils pourront être utilisés pour réaliser des signatures électroniques, pour suivre des « e-formations », des « e-learning ».

Pour répondre aux demandes de l'Assurance Qualité, l'entreprise pharmaceutique doit dans un premier temps identifier les documents potentiellement touchés par la numérisation :

- Documents directement liés à la fabrication des produits (par exemple les dossiers de lot produits) ;
- Résultats des contrôles Qualité ;
- Documentations techniques relatives aux équipements ;
- Processus de formation individuelle ou collective,
- Protocoles « anomalies », résultats hors spécification ou hors standard,
- Stratégies de pilotage, d'Hygiène, Sécurité et Environnement, etc.

4. Mesures prises concernant les moyens

4.1. Locaux

4.1.1. Locaux de Production

Le Guide de la FDA relatif à l'infection des employés en industrie pharmaceutique a été publié très rapidement (juin 2020) pour soutenir l'effort des fabricants dans leur volonté de rester en conformité aux cGMP (31). Il attire l'attention sur le risque particulier lié aux conditions environnementales spécifiques d'une aire de production et de la rémanence des virus. Les locaux doivent par conséquent être sous surveillance environnementale constante et des processus de « re-validation » doivent être mis en œuvre.

Les aires de production doivent être strictement interdites à toute personne dont la formation aux cGMP (c'est-à-dire aux résultats des analyses de risques, avec changement des modes opératoires et des nouvelles mesures à mettre en œuvre) n'est pas certifiée.

Le risque de contamination croisée – par un opérateur ou par l'entrée de matériel, comme abordé ci-dessus – doit être évalué, puis contrôlé.

À la lumière des résultats des analyses de risque, le nettoyage en place doit être évalué selon la sensibilité du SARS-CoV-2 et, le cas échéant, adapté. Les produits d'entretien des locaux doivent être validés.

Des améliorations techniques des locaux peuvent être prises (voir ci-dessous, dans la partie consacrée au matériel.)

4.1.2. Autres locaux sur le lieu de travail

La direction de l'établissement pharmaceutique doit être bien consciente – notamment grâce aux analyses de risque effectuées – que les employés non directement impliqués dans la fabrication d'un médicament (par exemple ceux travaillant dans les bureaux) mais localisés dans le même bâtiment que celui occupé par des aires de production ou bien localisés dans un bâtiment différent mais situés sur le même site industriel, peuvent contaminer ou infecter les opérateurs de production s'ils entrent en contact avec ces derniers (à la cafétéria, dans les espaces « fumeurs » ...)

De ce fait, le rythme de passage des services de propreté doit être augmenté et, de même, les produits de nettoyage doivent être validés pour leur propriété de décontamination spécifique au SARS-CoV-2.

Tout espace clos – par exemple bureaux, salles de pause, cantines, restaurants, salles de réunion – doit être réservé à un nombre limité de personnes afin de répondre aux recommandations de l’OMS concernant la distance minimale à respecter entre deux individus.

Dans les espaces de type *open-space*, des panneaux en plexiglas peuvent être installés afin de séparer les différents bureaux.

Des bornes distributrices de solutions désinfectantes doivent être aux endroits stratégiques ; installation de bornes distributrices aux endroits *stratégiques* : près des machines à café, des portes, des escaliers... Par ailleurs, les boutons des machines à café, les poignées de portes, les rampes d’escalier, les éléments des photocopieurs, des téléphones, de tout équipement fréquemment en contact des employés, doivent être soumis à un nettoyage plus régulier encore. Le guide de la FDA recommande une désinfection de ces éléments au moins deux fois par jour.

Il peut être envisagé d’installer des ouvertures de porte automatiques.

Si la politique de l’entreprise est plutôt stricte, il peut être envisagé de dissuader, voire d’interdire l’accès aux salles susceptibles d’attirer du monde (salles de pause), ou encore instaurer une règle conditionnelle. Par règle conditionnelle peut être entendu la désignation des personnes qui peuvent l’occuper à tel moment. Par exemple, pour les restaurants d’entreprise, il peut être mis en place des horaires de déjeuner sélectionnés pour une partie du personnel selon l’ordre alphabétique ou encore le service auquel il appartient.

Dans les restaurants d’entreprise toujours, il peut être imposé de s’installer en quinconce. Il peut aussi être imaginé d’instaurer un système de flux direct comme en espace de production ou encore comme ce qui a été développé dans les espaces commerciaux.

Des interdictions d’accès au site peuvent être mises en place et ce grâce à l’installation de caméras thermiques dans les lieux d’entrée (comme évoqué en 1.2.3, le symptôme le plus souvent observé de la COVID-19 est la fièvre.)

Des marquages au niveau des places assises, des lieux d’entrée, des espaces fumeurs, etc., peuvent être effectués afin d’indiquer au personnel la distance de sécurité à respecter.

4.2. Télétravail

Certains employés œuvrant dans le secteur de l'industrie pharmaceutique ne peuvent pas travailler de chez eux, en raison de la nature même de leur travail. Ceci vaut pour les opérateurs de production, mais aussi pour des activités telles que la qualification et la validation d'équipements. L'interaction virtuelle n'est pas une solution inconditionnellement envisageable en industrie pharmaceutique.

En revanche, pour toutes les autres activités impliquées sur un site de production, il est nécessaire de fournir les moyens nécessaires. Selon l'INSEE, 90% des ménages français ont accès à l'internet, ce qui signifie qu'une partie du personnel pourrait ne pas disposer d'une connexion Internet dans son espace domestique. De ce fait, il faut résoudre cette absence de connexion pour les personnes concernées. Cependant, ce qui semble prioritaire est surtout de fournir un ordinateur portable à tout employé ayant à travailler de chez soi, ordinateur qui doit disposer des installations d'outils bureautiques et logiciels adaptés (cf. digitalisation documentaire).

La question de l'accès au réseau à distance (i.e. chez soi, en télétravail) doit également être abordée. Un employé en télétravail doit pouvoir se connecter à l'intranet de l'entreprise de l'extérieur de manière sécurisée. Un VPN⁴¹ peut être mis en place. Le niveau de sécurisation peut être augmenté par le processus informatique LDAP⁴². Enfin les outils de type « Secure ID » et « jeton RSA »⁴³ peuvent être utilisés pour encore plus de sécurité des données.

⁴¹ Le VPN (Virtual Private Network) crée un "tunnel" entre le site de l'entreprise et l'espace domestique afin de permettre à l'employé, grâce à un mot de passe, d'accéder aux informations de l'établissement pharmaceutique comme s'il s'y trouvait *in situ*. L'utilisateur se connecte d'un point A à un point B grâce à un réseau crypté.

⁴² Le LDAP (Lightweight Directory Access Protocol) fonctionne comme une nomenclature dans une bibliothèque. Les différents utilisateurs, les employés de l'entreprise sont divisés en sous-groupes qui ont un accès limité à certaines ressources en se basant sur une forme de hiérarchie des informations. Par exemple, le sous-groupe "production" a accès aux dossiers de lots. Il s'agit d'un système d'administration des données pour déterminer « qui peut voir quoi ». Chaque employé a un compte LDAP constitué d'un mot de passe et d'un identifiant relié à sa propre activité. Sans le LDAP, tous les employés d'une même structure pourraient avoir accès à l'ensemble des informations que l'intranet contient. En somme, le LDAP fait la ségrégation des données spécifiquement, selon le profil de l'utilisateur.

⁴³ Ces outils permettent l'apposition d'une « empreinte » supplémentaire. Ils permettent une vérification en permanence, à chaque connexion, de la conformité de l'utilisateur à l'attendu. C'est une sorte de "clef" supplémentaire, unique, pour le PC de l'employé. Celui-ci ne pourrait pas se connecter avec ses identifiants sur le PC d'autrui sur l'intranet de l'entreprise. De même, en cas de tentative de piratage ou de vol de des identifiants, l'accès aux données de l'entreprise serait impossible sans le PC portable de l'employé.

4.3. Matériel

4.3.1. En zone de production

Dans les locaux de production, selon le guide de la FDA, doivent être mis en place les éléments suivants :

- Un EPI adéquat, comprenant masques et gants, ainsi qu'un mode opératoire d'hygiène des mains comprenant des produits à l'action virucide spécifique validée ;
- Des solutions virucides appropriées doivent être utilisées lors des campagnes de nettoyage et de désinfection ;
- Il peut être envisagé de mettre en œuvre, en plus des processus de nettoyage, stérilisation, désinfection, décontamination, des changements de filtrations, des HVAC, des systèmes à usage unique, des filtres à air de type HEPA H14⁴⁴, (46) ou tout autre moyen qui puisse réduire le risque au maximum.

Concernant les gants, il est admis qu'en enfiler peut réduire le risque de transmission viral (si tant est que les autres EPP sont correctement portés). Le degré de protection dépend du type de gant (généralement ceux en latex sont supérieurs à ceux en vinyles en tant que barrière aux virus).

À la lecture de ce guide toujours, spécifiquement élaboré sous le point de vue de la menace COVID-19, il peut être considéré que les locaux ne présentent cependant pas un risque important si les exigences BPF sont respectées.

4.3.2. Ailleurs qu'en zone de production

Bien évidemment, compte tenu du mode de propagation du SARS-CoV-2, la distribution de masques est capitale. En outre, de façon à s'assurer que le personnel change de masque toutes les quatre heures, au moins deux masques chirurgicaux doivent être distribués à chaque arrivée du personnel.

Des solutions et lingettes désinfectantes peuvent être mises à disposition du personnel. Par ailleurs, tout matériel aux propriétés désinfectantes doit être évalué et validé spécifiquement selon le besoin virucide vis-à-vis du SARS-CoV-2. Les désinfectants

⁴⁴ Un filtre HEPA (de l'anglais High-Efficiency Particulate Air) est un filtre à air à haute efficacité

généralement désignés sont l'éthanol ou l'alcool isopropylique à une concentration comprise entre 61 et 71 %.

Des poubelles de type DASRI⁴⁵ peuvent être disposées dans les locaux de manière à assurer la gestion des déchets potentiellement souillés par le virus.

Une évaluation du risque peut être menée quant à la mauvaise utilisation des masques et gants. Ceux-ci, si utilisés incorrectement, peuvent constituer une nouvelle source de contamination.

5. Mesures prises au niveau humain

« Considérant le caractère pathogène et contagieux du virus covid-19 [et] considérant que le respect des règles de distance dans les rapports interpersonnels est l'une des mesures les plus efficaces pour limiter la propagation du virus »⁴⁶, les mesures prises au niveau humain - surtout concernant l'hygiène - ne semblent pas négligeables.

Ce volet est fondamental en situation de pandémie. La définition d'un système de qualité pharmaceutique - *large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement influencer la qualité d'un produit (...)* (1)- fait curieusement écho aux différents messages d'information diffusés à la population générale par le gouvernement pour limiter la diffusion du virus. Si la responsabilité de tout un chacun est invoquée dans ceux-ci, tel n'est pourtant pas le cas dans un établissement pharmaceutique selon les différents référentiels, dont l'ICH Q10. La responsabilité concernant l'implication du personnel et les moyens investis au niveau humain incombe à la direction de l'établissement. C'est à elle de communiquer, de fournir les moyens nécessaires pour que le personnel entre en conformité aux exigences requises. C'est également à elle de mettre en œuvre les moyens (c'est-à-dire le management, la conformité du comportement) pour gérer le personnel.

⁴⁵ DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux

⁴⁶ Selon la formule de l'arrêté du 15 mars 2020 complétant l'arrêté du 14 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus COVID-19(47)

5.1. Implication de la direction

Parmi les mesures que la direction peut ou doit prendre, on peut donner les exemples suivants :

- Afin d'informer l'ensemble du personnel quant à son orientation décisionnelle de lutte contre la transmission du SARS-CoV-2 au sein de son entreprise, la direction peut faire circuler une note d'information.
- La direction peut décider de permettre le confinement des personnes dont la fonction le permet (par exemple, le personnel en charge des rapports de lots, les revues analytiques de contrôle qualité, investigations, etc.), si tant est qu'elle fournisse les moyens matériels et informatiques pour cela. Une analyse de criticité des différentes fonctions peut être réalisée afin de déterminer quelles activités doivent être prioritaires sur les autres. Par activités prioritaires s'entend celles ne pouvant pas être déportées.
- La direction peut décider de mettre en place des dispositions particulières concernant les congés de maladie, ciblant les personnes à risques (présentant des comorbidités.)
- La direction peut décider de diffusion des chiffres quant à la dissémination du virus au sein de son établissement avec explication de ces données.
- La direction devrait fréquemment envoyer des notes d'information claires et compréhensibles par tous avec schémas, logigrammes et vocabulaire élémentaire.
- Des réunions avec les responsables des différents services doivent être organisées et leur fréquence adaptée à la situation d'urgence. En période de crise, des réunions quotidiennes peuvent être envisagées.
- Des fichiers de suivi de présence du personnel sur site peuvent être générés.
- La direction peut convier à ses réunions de gestion de la crise des représentants du comité social et économique (le CSE est l'instance de représentation du personnel dans l'entreprise.)
- La direction doit s'assurer de fournir les ressources nécessaires à ses employés et contrôler régulièrement qu'elles ne tarissent pas. Néanmoins, le gouvernement français a joué un rôle, dans l'approvisionnement en masques jetables notamment. Les ressources techniques et matérielles fournies par l'entreprise doivent répondre aux exigences BPF – *exeunt* les masques artisanaux.

- La direction doit déterminer quels peuvent être les indicateurs de réussite de sa politique d'engagement contre les risques de contamination par le SARS-CoV-2 et régulièrement les évaluer.
- La direction peut investir dans des fonctions de surveillance des pratiques hygiéniques de son personnel afin de détecter les comportements incorrects et rappeler à l'ordre les personnes concernées.

5.2. Personnel

5.2.1. Communication - Information

Le personnel doit être informé sur le mode de propagation de la maladie COVID-19, sur les moyens de prévention (gestes et mesures barrières), le mode d'utilisation du masque et des solutions hydro-alcooliques et de tout autre élément qui puisse limiter les risques de contamination.

La communication des informations faite au personnel doit être claire, simple, sans risque d'ambiguïté afin d'être comprise de tous, avec des schémas et logigrammes décisionnels, comme dans les communiqués gouvernementaux (voir Figure 13 et Figure 14 en Annexe 3.)

Des guides et protocoles doivent être distribués à l'ensemble du personnel. Celui-ci, après prise de connaissance, doit être évalué afin de contrôler sa compréhension des règles de sécurité adaptées à la pandémie. La traçabilité des évaluations et formations doit être assurée.

Il faut également rappeler le réflexe de prendre le plus rapidement possible contact avec un médecin, une infirmière ou encore un membre des Ressources Humaines à la moindre suspicion d'infection à la COVID-19.

Pour ce qui concerne l'utilisation du masque, un guide d'utilisation peut être partagé, avec pour lignes principales :

- Le nettoyage des mains avant de toucher le masque,
- S'assurer que le masque sorti de la boîte est intact,
- Déterminer quel côté du masque est le haut, quel côté est le devant,
- Comment l'ôter.

Le personnel de production doit être informé des mesures barrières qui lui sont spécifiquement appliquées, afin d'éviter le risque de contamination des EPI fréquemment utilisés, tels que les combinaisons, lunettes de sécurité, casque protecteur, casque anti-bruits, gants :

- Ne pas utiliser le matériel d'autrui,
- Désinfecter le matériel avant et après utilisation,
- Privilégier tout équipement jetable,
- Préférer les bouchons en mousse jetables aux casques anti-bruits....

Il est également nécessaire de s'assurer que le personnel ait pris conscience de la variabilité des mesures selon l'évolution de la pandémie et des exigences réglementaires afin de prévenir l'indiscipline résultant d'une mécompréhension.

Concernant les « coronHackers⁴⁷», il est nécessaire de transmettre par exemple les informations de prévention liées aux cyber-attaques en forte augmentation (tentatives d'hameçonnage et diffusion de logiciels malveillants par les messageries électroniques) afin que celles-ci soient prises en compte.

5.2.2. Comportement

D'après les résultats de l'évaluation de risque menée par le CDC⁴⁸ / NIOSH⁴⁹ en appliquant le système d'hygiène industrielle (IH⁵⁰) / de santé et sécurité au travail et environnementale (OEHS⁵¹) des stratégies évolutives et des recommandations à l'adresse des directions d'entreprises pharmaceutiques ont pu être tirées à la lumière de la pandémie actuelle de la COVID-19. (48)

Sans surprise, comme le préconisent également l'OMS, l'EMA, la FDA ou toute autre instance en charge de la Santé Publique, il ressort que l'éducation des employés sur des sujets

⁴⁷ CoronaHacker : pirates informatiques dont les tentatives de cyber-espionnage ont mentionné le SARS-CoV-2.

⁴⁸ Centers for Disease Control and Prevention

⁴⁹ The National Institute for Occupational Safety and Health

⁵⁰ L'Hygiène Industrielle (Industrial Hygiene en anglais) : L'hygiène industrielle est la science de la protection et de l'amélioration de la santé et de la sécurité des personnes au travail et dans leurs communautés. Les risques pour la santé et la sécurité couvrent un large éventail de facteurs de stress chimiques, physiques, biologiques et ergonomiques. Ceux qui se consacrent à l'anticipation, à la reconnaissance, à l'évaluation et au contrôle de ces dangers sont connus sous le nom d'hygiénistes industriels. Définition de l'American Board of Industrial Hygiene.

⁵¹ L'OEHS (Occupational and Environmental Health & Safety) est le synonyme contemporain de l'IH, selon la définition de l'American Board of Industrial Hygiene.

tels que l'hygiène personnelle (lavage des mains, gestes à effectuer en cas de toux et éternuements) et la distanciation physique est un aspect non négligeable de la phase de contrôle des risques de contamination.

En revanche, l'éducation et la motivation du personnel, si importants soient-ils, ne sont pas aussi efficaces que les mesures prises par la direction concernant les politiques, programmes, pratiques, mesures environnementales (locaux, matériels...), abordés dans les sous-parties précédentes (Figure 10).

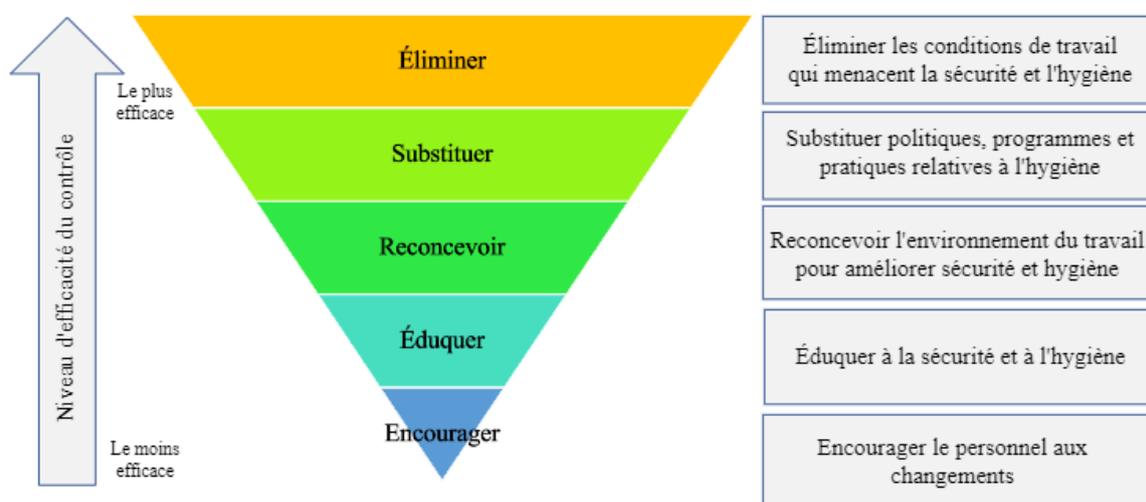


Figure 10: Hiérarchie des contrôles que l'on peut exercer en situation selon leur efficacité (d'après le NIOSH (48))

Il peut être mis en place des modalités de surveillance du comportement des employés par des responsables HSE, pour vérifier, contrôler, s'assurer que les choses sont exécutées telles qu'elles doivent l'être. Ceci est efficace notamment pour rectifier les erreurs, rappeler les mesures prises et prévenir les comportements antisociaux tels que :

- Rompre la distance de sécurité,
- Se montrer impatient dans les vestiaires,
- Faire preuve de mauvaise hygiène dans les salles communes,
- Laisser du matériel non lavé derrière soi,
- Tousser sans se couvrir le visage,
- Porter son masque de la mauvaise manière, etc.

Des affichettes de rappel du mode opératoire de lavage de mains peuvent être installées au niveau des sanitaires.

Pour prévenir le risque d'oubli d'utilisation des bornes distributrices de solutions désinfectantes, peuvent être affichées des notices, des pancartes de rappel – par exemple sur une machine à café. Ceci peut rappeler le principe du *Poka Yoke* ou « système anti-erreur », utilisé dans le Lean Management.

Le personnel doit être informé qu'en cas de suspicion d'infection, il doit prévenir le service médical, reporter sa venue, être vigilant quant à la propagation du virus.

5.2.3. Management

Toutes les réunions doivent prioritairement être réalisées en visioconférence.

Les responsables d'équipe ont à privilégier le télétravail pour leurs employés et doivent donc déterminer les personnes qui sont en premier lieu concernées par le travail à distance. Les « cas contacts » doivent être évalués à la lumière des connaissances et selon avis médical.

Le personnel, même en télétravail, doit continuer de recevoir les informations sur la vie de l'entreprise afin de ne pas perdre en performance et productivité.

Les méthodes du management Lean peuvent être exploitées à domicile, avec les éléments suivants par exemple :

- Pilotages visuels virtuels,
- Réunions quotidiennes - même pour quelques minutes,
- Conservation du lien social pour entretenir motivation et responsabilisation,
- Obeya digitale (dans une pièce virtuelle, pour attribuer les tâches et pour informer les responsables de production ou de Qualité de tout ce qui se passe au jour le jour, avec des systèmes de « cartonnets » interactives), Gemba digital, etc. Voir pour exemple l'Annexe 3.

6. Amélioration Continue

Selon ce concept, il faut assurer un état de conformité permanent dans le temps, par des actions de surveillance, et tendre à une amélioration grandissante.

6.1. Lean

L'utilisation du management Lean peut être une méthode d'amélioration continue de la performance, en matière de productivité, de qualité, de coût et des délais par élimination des gaspillages.(49)

6.2. Revue des événements

Enfin, dans un but prospectif, un des principes importants d'un système de gestion de la Qualité est celui de l'Amélioration Continue. Il s'agit de s'assurer que ce qui a été mis en œuvre a porté ses fruits, ainsi que de surveiller la performance des procédés et mesures mis en place.

Pour reprendre la terminologie de l'ICH Q10, la crise de la COVID-19 est le facteur externe impactant le système Qualité pharmaceutique.

Comme indiqué dans les Bonnes Pratiques de Fabrication et de l'ICH Q10, afin de surveiller l'efficacité des processus, il s'agira d'évaluer des indicateurs de performance comme :

- les déviations significatives,
- les non-conformités,
- les actions préventives et des actions correctrices (CAPA),
- les réclamations,
- les retours d'information sur les activités sous-traitées,
- les résultats des auto-évaluations (dont les analyses de risque).

6.3. Résultat des revues

Des analyses de tendance des différents indicateurs Qualité survenus au cours de l'année 2020 peuvent être menées, afin de constater dans quelles proportions la crise de la COVID-19 a touché l'organisation de l'entreprise. Pour cela, il faut comparer les résultats des tendances de l'année 2020 à ceux de l'année précédente.

Il sera également possible de vérifier si retard il y a eu dans le traitement des événements Qualité et si les objectifs fixés - les cibles - ont été atteints.

Il s'agira également de s'assurer que les moyens mis en œuvre durant la période de confinement pour optimiser le télétravail, par exemple, ont été efficaces. Et si tel n'a pas été le cas, d'en déterminer les causes afin d'améliorer le système.

In fine, ces résultats pourront permettre d'améliorer le système qualité pharmaceutique investi au sein de l'entreprise, de déterminer s'il est nécessaire de rectifier les ressources initialement allouées, de perfectionner la communication et les formations du personnel, etc.

Il s'agit bien là, finalement, de l'illustration du cycle de Deming : après la planification et l'application des mesures prises, (moyens, humains, documentaires), la vérification de celles-ci s'appuiera sur l'expérience accumulée pendant cette période de COVID-19 pour agir et tourner dans le sens d'une Amélioration Continue de la qualité.

Conclusion

Ce travail avait pour objectif d'aborder les problématiques et enjeux en termes de Qualité soulevés par la crise de la COVID-19 en industrie pharmaceutique, dans le cadre d'un établissement de production.

En guerre contre la bête à picots, c'est dotés d'une expérience remontant à la seconde moitié du siècle dernier en matière de Qualité et armés de tout un attirail de normes, lignes directrices et guides internationaux que les établissements pharmaceutiques ont poursuivi leur activité de production en gardant en ligne de mire la conformité aux exigences juridiques, parmi lesquelles les Bonnes Pratiques de Fabrication. .

De fait, la troisième partie de ce travail a tenté de proposer des exemples applicables et appliqués, d'après observations *in situ* et interprétation des textes et articles ayant foisonné durant la pandémie, afin de parer aux difficultés et contraintes abruptement engendrées par la COVID-19.

Selon les mots de Frédéric Collet dans l'édition 2020 du Bilan Économique du Leem : « La crise de la COVID-19 est révélatrice de l'adaptation et de l'intelligence de notre système de santé » (9). Effectivement a été mise en lumière la capacité d'adaptation, de domestication pourrait-on même dire, en regard de la normalisation du télétravail – des entreprises pharmaceutiques pour rester en conformité réglementaire. L'innovation a notamment été stimulée sous toutes ses formes : technologique, digitale, organisationnelle, collaborative.

Pour conclure, la COVID-19 a radicalement changé la perspective d'industrialisation, dont celle pharmaceutique. Sur cette lancée, une mutation des industries sera-t-elle observée ? Ceci conduira, peut-être, vers l'industrie 4.0, afin d'augmenter l'efficacité des communications et minimiser les défis soulevés par les pandémies futures à un rythme beaucoup plus rapide, en restant dans le cadre réglementaire et en renforçant le respect à ses exigences.

Références Bibliographiques

1. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication de l'ANSM, par décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015 modifiée par les décisions des 30 décembre 2016 et 6 mai 2019 [Internet]. [consulté 9 janvier 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f5d7714d779943b37df5e810691f8977.pdf
2. Code de la Santé Publique - /
3. Médicament : Définition de médicament [Internet]. [consulté 9 janvier 2021]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/m%C3%A9dicamen>
4. Medicine | Search Online Etymology Dictionary [Internet]. [consulté 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.etymonline.com/search?q=medicine>
5. Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (J.O.R.F. n°49 du 27 février 2007).
6. Directive 2004/27/ce du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (J.O.U.E. L 42 du 30 avril 2004)
7. Daue R. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Internet]. Public Health - European Commission. 2017 [consulté 9 janvier 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
8. Directive (Ue) 2017/1572 de la Commission du 15 septembre 2017 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain (J.O.U.E. L 238 du 16 septembre 2017)
9. Bilan économique des Entreprises du Médicament - Edition 2020 [Internet]. [consulté 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2020>
10. Meste J. Une application du Lean dans l'industrie pharmaceutique : le management visuel et les outils de résolution des problèmes [thèse d'exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017
11. Szymanski C, Le Management de la Qualité et le Lean : deux démarches complémentaires pour faire de la Qualité rentable [mémoire] Université de Technologie de Compiègne ; 2013. Disponible sur www.utc.fr/master-qualite, puis "Travaux", "Qualité-Management", réf n° 266.
12. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes [Internet]. [consulté 17 mars 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FR-TRS986annex2.pdf
13. Kahn-Lebard M. Le médicament au cœur du scandale sanitaire et l'impact sur la réglementation pharmaceutique [thèse d'exercice]. Faculté de Pharmacie de Marseille ; 2020
14. Bakotić D, Rogošić A. Employee involvement as a key determinant of core quality management practices. Total Qual Manag Bus Excell. 19 sept 2017;28(11-12):1209-26.

15. World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection [Internet]. World Health Organization; 2007 [consulté 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43532>
16. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. In: GMP/ISO Quality Audit Manual for Healthcare Manufacturers and Their Suppliers, (Volume 2 - Regulations, Standards, and Guidelines) [Internet]. CRC Press; 2004 [consulté 9 mars 2021]. p. 257-316. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/books/9780203026656/chapters/10.3109/9780203026656-14>
17. Botet J. Pharmaceutical Projects: Walking along the Risk Management Line. *Perspect Risk Assess Manag Paradig* [Internet]. 20 déc 2018 [cité 9 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/perspectives-on-risk-assessment-and-management-paradigms/pharmaceutical-projects-walking-along-the-risk-management-line>
18. ICH Q9 Quality risk management [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [consulté 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>
19. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [consulté 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
20. Commissioner of the. Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [consulté 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>
21. ICH Q10 Pharmaceutical quality system [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [consulté 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system>
22. Sardon, Jean-Paul. « De la longue histoire des épidémies au Covid-19 », *Les Analyses de Population & Avenir*, vol. 26, no. 8, 2020, pp. 1-18.
23. Sironi M., Hasnain S. E., Rosenthal B., Phan T., Luciani F., Shaw M.-A., et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: A genetic, epidemiological, and evolutionary perspective. - *Infection, Genetics and Evolution*, Volume 84, 2020, n° 104384
24. Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 [Internet]. [consulté 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covid-timeline>
25. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4.
26. Lin L., Lu L, Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia, (2020) *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 727-732.
27. G. Kampf, D. Todt, S. Pfaender, E. Steinmann, Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents, *Journal of Hospital Infection*, Volume 104, Issue 3, 2020, Pages 246-251,
28. Advice for the public on COVID-19 – World Health Organization [Internet]. [consulté 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

29. Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430–436 (2020).
30. Notice to Stakeholders: Questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the COVID-19 pandemic [Internet]. [consulté 9 mars 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/guidance_regulatory_covid19_en.pdf
31. Good Manufacturing Practice Considerations for Responding to COVID-19 Infection in Employees in Drug and Biological Products Manufacturing [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [consulté 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/good-manufacturing-practice-considerations-responding-covid-19-infection-employees-drug-and>
32. Articles L3131-12 à L3131-20 du Code de la Santé Publique
33. Décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. (J.O. électronique authentifié n° 0072 du 24 mars 2020).
34. Décret n° 2020-884 du 17 juillet 2020 modifiant le décret n° 2020-860 du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans les territoires sortis de l'état d'urgence sanitaire et dans ceux où il a été prorogé - (J.O.R.F n°0175 du 18 juillet 2020)
35. Décret n° 2020-1257 du 14 octobre 2020 déclarant l'état d'urgence sanitaire. (J.O.R.F. n°0251 du 15 octobre 2020).
36. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system - Step 5. :20.
37. Guidance related to GMP/GDP and PMF distant assessments [Internet]. [consulté 17 mars 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guidance-related-gmp/gdp-pmf-distant-assessments_en.pdf
38. Planning for the Effects of High Absenteeism to Ensure Availability of Medically Necessary Drug Products [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [consulté 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/planning-effects-high-absenteeism-ensure-availability-medically-necessary-drug-products-0>
39. Miller, Holmes, K. J. Engemann “Business Continuity Management in Data Center Environments.” *The International Journal of Information Technologies and Systems Approach (IJITSA)*, vol. 12, no. 1, 2019[Internet]. [consulté 27 mai 2021]. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10718/3177>
40. US Food and Drug Administration, A Review of FDA's Approach to Medical Product Shortages (Washington, DC: US Department of Health and Human Services, October 31, 2011), <http://docshare01.docshare.tips/files/25776/257765333.pdf> [consulté le 9 mars 2021].
41. Organisation Mondiale de la Santé - Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels (Révision de mars 2011) [Internet]. [consulté 10 mars 2021]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/97642/a95968_fre.pdf

42. Communication de la Commission Européenne 2020/C 116 I/01) relative aux Orientations pour un approvisionnement optimal et rationnel en médicaments afin d'éviter toute pénurie au cours de la pandémie de COVID-19 (J.O.U.E du 8 avril 2020)
43. Vattier E. Les outils du lean manufacturing : application pratique en atelier de production [Thèse d'exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2014//
44. Jawed I, Tareen FR, Cauhan K, Nayeem M. Food safety and COVID-19: Limitations of HACCP and the way forward. *Pharma Innovation J.* 2020;9(5):01-4.
45. Zisook RE, Monnot A, Parker J, Gaffney S, Dotson S, Unice K. Assessing and managing the risks of COVID-19 in the workplace: Applying industrial hygiene (IH)/occupational and environmental health and safety (OEHS) frameworks. *Toxicology & Industrial Health.* septembre 2020;36(9):607-18 .
46. Sung M, Jo S, Lee S-E, Ki M, Choi BY, Hong J. Airflow as a Possible Transmission Route of Middle East Respiratory Syndrome at an Initial Outbreak Hospital in Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 6 décembre 2018;15(12).
47. Arrêté du 15 mars 2020 complétant l'arrêté du 14 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus covid-19 .
48. Tamers SL, Chosewood LC, Childress A, Hudson H, Nigam J, Chang C-C. Total Worker Health® 2014–2018: The Novel Approach to Worker Safety, Health, and Well-Being Evolves. *International Journal of Environmental Research and Public Health* février 2019;16(3).
49. Sené J. Optimisation d'un système qualité dans une PME pharmaceutique. : Sciences pharmaceutiques. [Thèse d'exercice]. Université de Lorraine, 2015

Serment de Galien



Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

ANNEXE 1 - Représentation schématique de quelques outils Qualité

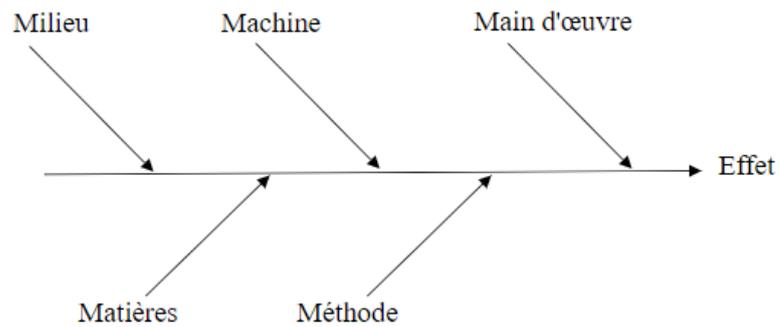


Figure 11: Les 5 M ou diagramme d'Ishikawa - schéma de méthode de résolution des problèmes

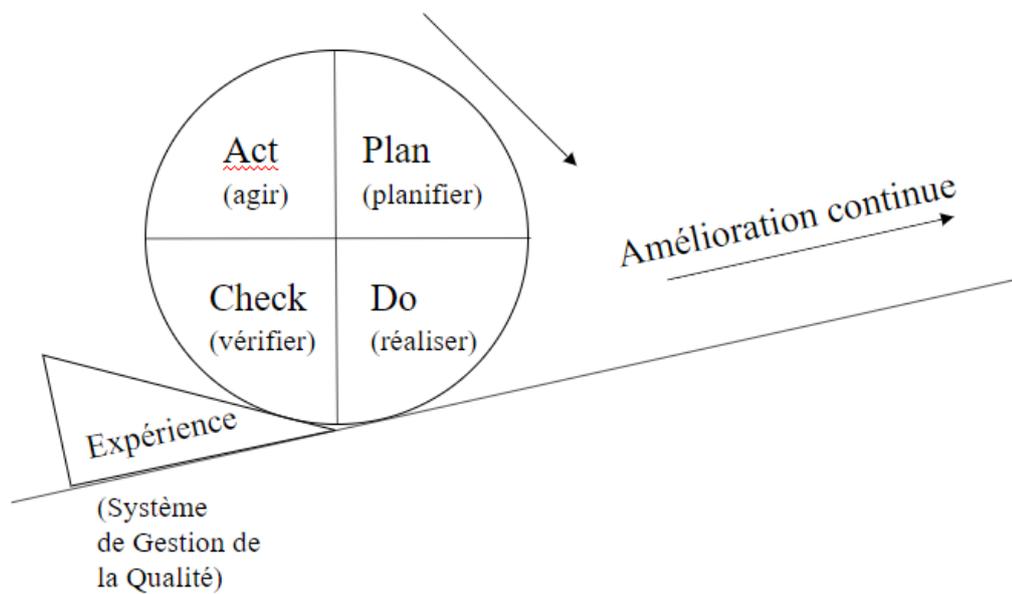


Figure 12 : La « roue de Deming » ou encore PDCA

ANNEXE 2 - Éléments des BPF et de la directive 2017/1572 à (re)prendre en considération en situation de pandémie COVID-19

(page 1/7)

	Directive 2017/1572	Bonnes Pratiques de Fabrication
Système de Qualité Pharmaceutique (Pharmaceutical Quality System)	<p>Article 6</p> <p>« (...) Les fabricants (doivent établir, appliquer et entretenir) un système de qualité pharmaceutique impliquant la participation active de la direction et du personnel »</p>	<p>Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique</p> <p>« Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion du risque qualité sont intriqués. »</p> <p>« La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés ».</p>
Personnel	<p>Article 7</p> <p>« Le fabricant est tenu d'avoir à sa disposition sur chaque site de fabrication (...) un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications appropriées pour atteindre l'objectif du système de qualité pharmaceutique ». « Le personnel reçoit (...)</p>	<p>Chapitre 2 - Hygiène du Personnel</p> <p>« Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que tout état de santé pouvant avoir de l'importance pour la qualité des produits lui soit signalé. (...) Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée (...) »</p>

	Directive 2017/1572	Bonnes Pratiques de Fabrication
Personnel	de façon répétée une formation (...) portant en particulier sur les aspects théoriques et pratiques du concept d'Assurance de la Qualité et les bonnes pratiques de fabrication	
Locaux et équipements	<p>Article 8</p> <p>« Les États membres exigent que les locaux et les équipements de fabrication soient (...) exploités de manière à réduire à un minimum le risque d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces pour éviter toute contamination, contamination croisée et, de manière générale, tout effet nocif sur la qualité du produit. »</p>	<p>Chapitre 3 - Locaux et Matériel</p> <p>« Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente qu'un risque minimal de contamination des matières et produits. Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement (...) Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées. »</p> <p>« La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriée des installations de fabrication. Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour évaluer et contrôler les risques. »</p>

	Directive 2017/1572	Bonnes Pratiques de Fabrication
Documentation	<p>Article 9</p> <p>« Le fabricant est tenu de mettre en place et d'entretenir un système de documentation (...) Les documents sont clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. (...) L'ensemble de documents permet de retracer l'historique de chaque lot fabriqué. »</p> <p>« Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électroniques, (...) le fabricant est tenu de valider au préalable les systèmes (...) Les données mémorisées sur support électronique sont protégées des risques d'accès non autorisé (...) »</p>	<p>Chapitre 4 – Documentation</p> <p>« Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité »</p> <p>« L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments. Le système de gestion de la qualité doit comporter des instructions suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences en complément d'un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute observation afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au cours du temps. »</p> <p>« Des politiques, procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, le cas échéant, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour : • les validations et qualifications des procédés, des équipements et des systèmes ; (...) ; • l'entretien, le nettoyage et la désinfection ; • les questions de personnel, y compris les listes de signatures, la formation aux BPF et aux questions techniques, l'habillement et l'hygiène et la vérification de l'efficacité de la formation ; • la surveillance de l'environnement ; (...) • la maîtrise des</p>

	Directive 2017/1572	Bonnes Pratiques de Fabrication
Documentation		changements ; • les investigations des déviations et des non conformités ; (...) ; • le cas échéant, les résumés de données »
Production et Contrôle Qualité	<p>Article 10</p> <p>« Les fabricants sont tenus de prendre des mesures techniques et organisationnelles appropriées pour éviter les contaminations croisées (...) »</p>	<p>Chapitre 5 : production</p> <p>« À chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres. »</p> <p>« Prévention des contaminations croisées pendant la production. La contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle dû à la libération incontrôlée de (...) aérosols, (...) ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs, doit être évalué. L'importance de ce risque varie en fonction de la nature du contaminant et de celle du produit contaminé. (...) Toutefois, la contamination de tous les produits constitue un risque pour la sécurité des patients, en fonction de sa nature et son étendue. La contamination croisée doit être évitée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, (...). Ceci doit être appuyé par la conception du procédé et par la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris des procédés de nettoyage efficaces et reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée. »</p>

	Directive 2017/1572	Bonnes Pratiques de Fabrication
Production et Contrôle Qualité		<p>« Les résultats du processus de gestion du risque qualité doivent servir de base pour définir la portée des mesures techniques et organisationnelles devant être mises en place, afin de contrôler les risques de contamination croisée. Cela peut inclure, mais sans s'y limiter, les mesures suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mesures techniques</u> : <ul style="list-style-type: none"> - (...) Conception des procédés de fabrication (...) de nature à minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de fabrication, maintenance et nettoyage ; - (...) Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs, en tant que mesures de confinement ; (...) - Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée ; - Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou entrée d'air non traité ou insuffisamment traité ; (...) • <u>Mesures organisationnelles</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Installation de fabrication ou zone de production confinée (...) suivie d'un procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée ;

	Directive 2017/1572	Bonnes Pratiques de Fabrication
Production et Contrôle Qualité		<p>Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant un risque élevé de contamination croisée ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour les produits réputés à risque plus élevé, la vérification du nettoyage (...) doit être considérée comme un outil de détection permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion du risque qualité ; - Selon le risque de contamination, vérification du nettoyage des surfaces sans contact produit et contrôle de l'air au sein de la zone de fabrication et/ou des zones contiguës, afin de démontrer l'efficacité des mesures de contrôle adoptées contre la contamination aéroportée ou la contamination par transfert mécanique ; - Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés ; - Enregistrement des (...) écarts aux procédures ; - Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée ; - Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées (...)

	Directive 2017/1572	Bonnes Pratiques de Fabrication
Production et Contrôle Qualité		- Surveillance du comportement au travail, afin de s'assurer de l'efficacité des formations et du respect des procédures applicables. »
Contrôle de qualité	<p>Article 11</p> <p>« Au cours du contrôle final du médicament fini avant sa libération (...) le système de contrôle de la qualité prend en compte (...) des informations essentielles comme les conditions de production (...). »</p>	<p>Chapitre 6 : contrôle de la qualité</p> <p>« Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement »</p>
Auto-Inspection	<p>Article 14</p> <p>« Le fabricant est tenu de procéder à des auto-inspections répétées dans le cadre du système de qualité pharmaceutique en vue de contrôler l'application et le respect des BPF et de proposer les mesures correctives et/ou actions préventives nécessaires. Il est tenu un registre de ces auto-inspections et de toute mesure corrective prise en conséquence. »</p>	<p>Chapitre 9 : auto-inspection</p> <p>« Les questions de personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité. »</p>

ANNEXE 3 – Moyens de communication

(Page 1/2)

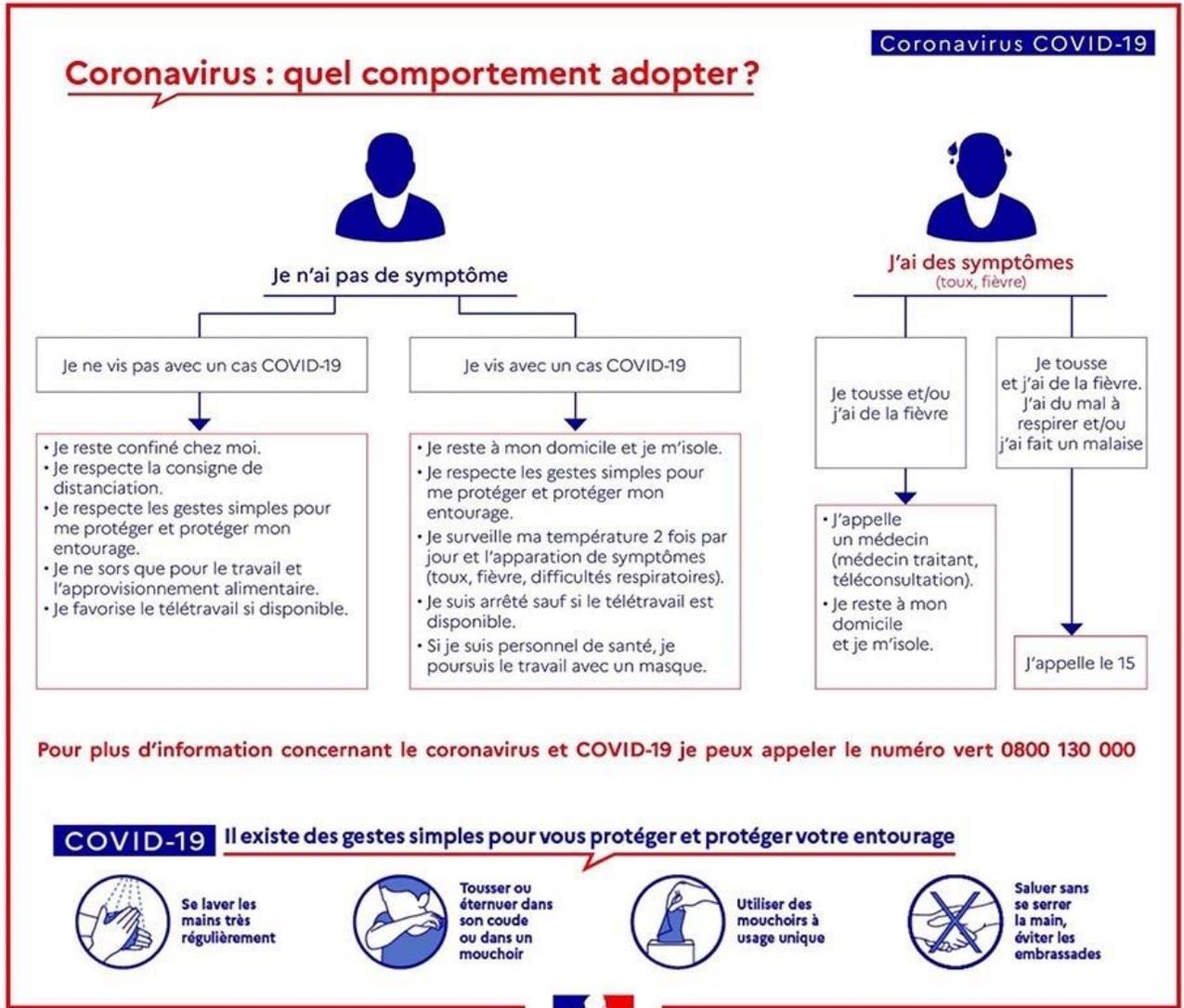


Figure 13: Logigramme décisionnel quant au comportement à adopter (source : Gouvernement.fr)

How to Properly Put on and Take off a Disposable Respirator

WASH YOUR HANDS THOROUGHLY BEFORE PUTTING ON AND TAKING OFF THE RESPIRATOR.

If you have used a respirator before that fit you, use the same make, model and size.
 Inspect the respirator for damage. If your respirator appears damaged, **DO NOT USE IT**. Replace it with a new one.
 Do not allow facial hair, hair, jewelry, glasses, clothing, or anything else to prevent proper placement or come between your face and the respirator.
 Follow the instructions that come with your respirator.¹

Putting On The Respirator



Position the respirator in your hands with the nose piece at your fingertips.



Cup the respirator in your hand allowing the headbands to hang below your hand. Hold the respirator under your chin with the nosepiece up.



The top strap (on single or double strap respirators) goes over and rests at the top back of your head. The bottom strap is positioned around the neck and below the ears. Do not crisscross straps.



Place your fingertips from both hands at the top of the metal nose clip (if present). Slide fingertips down both sides of the metal strip to mold the nose area to the shape of your nose.

Checking Your Seal²



Place both hands over the respirator, take a quick breath in to check whether the respirator seals tightly to the face.



Place both hands completely over the respirator and exhale. If you feel leakage, there is not a proper seal.



If air leaks around the nose, readjust the nosepiece as described. If air leaks at the mask edges, re-adjust the straps along the sides of your head until a proper seal is achieved.



If you cannot achieve a proper seal due to air leakage, ask for help or try a different size or model.

Removing Your Respirator



DO NOT TOUCH the front of the respirator! It may be contaminated!



Remove by pulling the bottom strap over back of head, followed by the top strap, without touching the respirator.



Discard in waste container. **WASH YOUR HANDS!**

Employers must comply with the OSHA Respiratory Protection Standard, 29 CFR 1910.134 if respirators are used by employees performing work-related duties.

¹ Manufacturer instructions for many NIOSH approved disposable respirators can be found at www.cdc.gov/niosh/npptl/topics/respirators/disp_part/

² According to the manufacturer's recommendations

For more information call 1-800-CDC-INFO or go to <http://www.cdc.gov/niosh/npptl/topics/respirators/>





Figure 14: Guide d'utilisation provenant du CFC (Centers for Disease Control and Prévention <https://www.cdc.gov/>) en partenariat avec le NIOSH