

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

*Madeleine, Chateau*

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 28/09/2018*

*Le manuel qualité sur un site pharmaceutique exploitant : réglementation, comparaison avec un site de production et mise en place suite au nouveau référentiel de certification de la charte de l'information promotionnelle*

**Président :** Mr Gaël GRIMANDI, Doyen de la Faculté de Pharmacie

**Membres du jury :** Mme Hélène GAUTIER, Maître de Conférences de Pharmacie Galénique

Mme Adeline CARIOU, Pharmacien

## **REMERCIEMENTS**

Mes remerciements s'adressent à de nombreuses personnes :

Tout d'abord, Monsieur le Doyen Gaël Grimandi qui a accepté de présider le jury de cette thèse.

Je suis très reconnaissante envers Madame Hélène Gauthier, Maitre de thèse, qui en a suivi la rédaction avec patience, et qui a su prodiguer de nombreux conseils tout au long de mon travail. Je la remercie pour tout le temps qu'elle y a consacré.

Et bien entendu, ma reconnaissance s'adresse aussi à Adeline Cariou, qui a bien voulu encadrer cette thèse. Elle a été mon guide durant toute cette année d'alternance, et n'a ménagé ni sa disponibilité, ni ses conseils afin de me procurer toute l'aide nécessaire.

Une forte pensée à mes amis qui m'ont soutenu pendant ces longues années d'études et qui ont su se rendre disponibles pour m'apporter leur aide ou simplement leur présence pour un moment convivial.

Mes remerciements vont aussi et surtout à ma famille. Pour leur soutien infaillible pendant cette longue période. Vous avez su être là au moment de joie mais aussi de doute et d'inquiétude.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à cette réussite.

## Table des matières

Liste des abréviations.....	6
Glossaire .....	6
Liste des figures .....	7
Liste des tableaux.....	7
Introduction.....	8
I. Réglementation de l'exploitation pharmaceutique et management de la qualité	10
A. Réglementation encadrant le site exploitant .....	10
1. Réglementation française.....	10
a. Le code de la santé publique .....	10
b. Réglementation relative à la promotion des médicaments à usage humain .....	11
c. Les Bonnes Pratiques de Fabrication, et les Bonnes Pratiques de Distribution.....	23
2. Réglementation Européenne.....	26
3. Réglementation internationale : ICH.....	26
a. L'ICH.....	26
b. L'ICH Q10 .....	28
B. Le Système de Management de la Qualité .....	28
1. Historique du concept de la qualité.....	29
2. Norme ISO 9001.....	32
3. Mise en place des Bonnes Pratiques dans le Système Management de la Qualité d'un exploitant pharmaceutique .....	34
4. L'ICH Q10.....	35
5. Conclusion.....	37
C. Le manuel qualité .....	38
II. Système de management de la qualité d'un site exploitant et comparaison d'un manuel qualité site de production/site exploitant .....	40
A. Le Système de Management de la Qualité mis en place sur un site exploitant : exemple de Takeda France.....	40
1. Description des responsabilités pharmaceutiques d'un site exploitant .....	41
a. Les Affaires Réglementaires .....	42
b. Service DMOS (Diverses Mesures d'Ordre Social).....	43
c. L'assurance qualité .....	45

d.	La pharmacovigilance .....	46
e.	Le département médical .....	47
f.	Promotion des médicaments .....	47
g.	La production .....	48
h.	La distribution des médicaments.....	49
2.	Organisation du système Qualité Pharmaceutique d'un site exploitant .....	49
a.	Influence d'un Corporate sur une filiale.....	49
b.	Système documentaire .....	50
c.	Système d'amélioration de la qualité .....	52
B.	Comparaison d'un manuel qualité au sein de différents types de sites pharmaceutiques : exploitant, fabricant, distributeur .....	56
1.	Site exploitant.....	56
a.	Définition.....	56
b.	Activités à responsabilité pharmaceutique du site exploitant : .....	56
2.	Site de production.....	57
a.	Définition.....	57
b.	Les activités à responsabilité pharmaceutique du site de production ...	58
3.	Distributeur en gros .....	59
a.	Définition.....	59
b.	Activités à responsabilité pharmaceutique du distributeur .....	59
4.	Similitudes et différences.....	59
5.	En conclusion .....	64
III.	Mise en place d'un manuel qualité sur un site pharmaceutique exploitant ....	65
A.	Le manuel qualité : Contexte et attentes de l'entreprise .....	65
1.	Contexte .....	65
2.	Bénéfices attendus de la mise en place d'un manuel qualité .....	66
B.	Rédaction d'un manuel qualité.....	66
1.	Prérequis à la rédaction.....	67
2.	Matériel.....	67
a.	Les procédures .....	67
b.	Etat des lieux des établissements pharmaceutiques .....	68
c.	Politique locale.....	68
d.	Réglementation et directives françaises .....	69

e.	Documents Corporate .....	69
3.	Méthodes.....	71
a.	Généralités sur la méthode utilisée afin d'illustrer les 4 points de l'ICH Q10	71
b.	Premier point de l'ICH Q10 : La politique qualité .....	72
c.	Deuxième point de l'ICH Q10 : Le domaine d'application du système qualité pharmaceutique.....	73
d.	Troisième point de l'ICH Q10 : L'identification des processus .....	74
e.	Quatrième point de l'ICH Q10 : Les responsabilités de la direction .....	78
C.	Résultat.....	79
1.	Présentation du manuel qualité .....	79
2.	Signatures et diffusion .....	81
a.	Circuit de signature .....	81
b.	Diffusion.....	81
c.	Le manuel qualité, un document vivant.....	82
3.	Apport pour l'entreprise .....	82
	CONCLUSION.....	83
	Bibliographie.....	85

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

CAPA : Corrective action Préventive Action

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CSP : Code de la Santé Publique

COFRAC : Comité Français d'Accréditation

DMOS : Diverses Mesures d'Ordre Social

HAS : Haute Autorité de Santé

LEEM : LEs Entreprises du Médicament

MQ : Manuel Qualité

MSL : Medical Science Liaison

NC : Non-conformité

PV : PharmacoVigilance

SMQ : Système de Management de la Qualité

## Glossaire

Processus : Une activité ou un ensemble d'activités utilisant des ressources et géré de manière à permettre la transformation d'éléments d'entrée en éléments de sortie peut être considéré comme un processus.

Libération : revue complète d'un dossier de fabrication de lot qui consiste à s'assurer de la conformité de sa fabrication aux exigences de son AMM et aux Bonnes Pratiques avant sa mise sur le marché

## Liste des figures

Figure 1 : Etapes de certification à la Charte de l'information promotionnelle des laboratoires pharmaceutiques .....	17
Figure 2 : Représentation de la structure de l'ISO 9001 dans le cycle PDCA [26] ...	33
Figure 3 : Le système qualité pharmaceutique (ICH Q10, 2013) [17].....	36
Figure 4 : Organigramme du département des affaires pharmaceutiques de Takeda France .....	41
Figure 5 : Organigramme général de Takeda France.....	42
Figure 6 : Influences du système qualité de Takeda France .....	50
Figure 7 : Pyramide documentaire du système documentaire interne de Takeda France .....	51
Figure 8 : Domaine d'application du système qualité pharmaceutique (ICH Q10) [17] .....	73
Figure 9 : Questionnaire type pour la définition du domaine d'application du SMQ aux différents services et départements.....	75
Figure 10 : Cartographie illustrant les processus de l'entreprise .....	77
Figure 11 : Illustration du processus de traitement des réclamations pharmaceutiques[42] .....	78
Figure 12 : Plan du Manuel Qualité France .....	80

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Spécificités des avantages accordés dans le cadre de l'information promotionnelle .....	44
Tableau 2 : Liste des activités à responsabilités pharmaceutiques et imputabilité ...	61

## Introduction

Objet de tous les espoirs, de toutes les haines, de toutes les croyances populaires, de tous les fantasmes, à la fois familier et inconnu, le médicament fait aujourd'hui partie de la vie de tous. On le veut à la fois efficace et sans danger, bon marché et de haute qualité.

C'est cette importance, acquise grâce au progrès scientifique et au système de soins publics, qui confère à l'industrie du médicament une position bien à part dans le monde industriel. Sa prospérité, les erreurs commises par des dirigeants peu scrupuleux la rendent de plus en plus sujette à la méfiance et à la suspicion.

En effet, un médicament n'est pas un produit industriel ordinaire puisque sa production, sa consommation, son prix sont soumis à des contraintes issues d'intérêts très divers et parfois antagonistes. Il faut à la fois assurer la sécurité des utilisateurs, la sécurité économique de l'entreprise, l'accessibilité de tous et ce médicament doit être prescrit à bon escient, sans aucun intérêt personnel pour le professionnel de santé.

Si des normes réglementaires se sont mises en place progressivement depuis la production de masse, ces dernières années ont vu le principe de la qualité devenir un élément essentiel de l'industrie pharmaceutique.

On peut définir le principe de qualité comme la garantie qu'un produit ou un service satisfait un client dans le respect strict des textes réglementaires qui encadrent leur production et leur promotion.

Le système qualité d'une entreprise représente donc toutes les procédures et stratégies mises en place afin de produire d'une façon rentable et éthique des produits et services qui garantissent la sécurité du patient. Ce système est fonction de l'activité du laboratoire qu'il soit fabricant, exploitant ou distributeur.

Des premières corporations d'apothicaires aux instances ordinales et syndicats d'entreprises pharmaceutiques, la fabrication et la vente de médicaments s'est elle-même soumise à des normes de plus en plus strictes. Ainsi le LEEM, LEs Entreprises du Médicament, principal syndicat professionnel français regroupe plus de 270 entreprises pharmaceutiques.

Mais c'est avec la création de la sécurité sociale en 1945, qu'une véritable politique de régulation est mise en place par le gouvernement. Ainsi un certain nombre d'instances sont créées, parmi lesquelles la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, et de nombreux plans ministériels.

Les textes régulant la fabrication des médicaments sont donc nombreux, sans cesse revus et améliorés. C'est le système qualité de l'entreprise qui est chargé de veiller à leur application.

L'objet de cette thèse est de présenter l'intérêt et la mise en place d'un manuel qualité sur un site exploitant. Ce document décrit le système qualité mis en place dans l'entreprise autour de ses activités.

A cette fin, une première partie présentera les différents textes réglementaires concernant la qualité, en particulier les documents relatifs à la promotion des médicaments, ainsi que le système de management qui en découle, puis le manuel qualité.

La seconde partie s'attachera à décrire 3 types d'exploitation pharmaceutique, les liens qui les unissent ainsi que leurs différences.

La troisième partie décrira les étapes de rédaction du manuel qualité sur un site exploitant, Takeda France.

## I. Réglementation de l'exploitation pharmaceutique et management de la qualité

Dans cette partie, seront développés :

- En premier lieu, la réglementation s'appliquant à définir et encadrer l'activité d'un site pharmaceutique exploitant en France, et en Europe.
- En deuxième lieu, la définition du système de management de la qualité selon les référentiels obligatoirement applicables reconnus par les autorités (dit « opposables ») et les autres d'application « conseillée » (dits « non opposables »).
- En troisième lieu le rôle du manuel qualité.

### A. Réglementation encadrant le site exploitant

#### 1. Réglementation française

En France, c'est le ministère de la santé qui régit le site exploitant pharmaceutique à travers le CSP (Code de la Santé Publique). Il doit appliquer les principes des référentiels suivants : les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) et la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments.

La notion d'exploitant est une spécificité de la loi française. Aucun texte européen ne le définit. Il est ainsi défini comme un distributeur en gros au niveau européen [1].

##### *a. Le code de la santé publique*

L'exploitant assure les activités de vente en gros, de publicité, d'information médicale, de pharmacovigilance, ainsi que le suivi et retrait de lots des spécialités qu'il commercialise en France. Il ne fabrique pas directement ses spécialités dans ses locaux, les sites de fabrication peuvent être des partenaires ou des sous-traitants

avec lesquels des contrats sont établis. Il est défini par l'Article R5124-2 du Code de la Santé Publique (CSP) [2] : « *Exploitant, l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux et précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1.*

*L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.*

*L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8, de l'autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de l'article L. 5121-12 ou de l'un des enregistrements mentionnés aux articles L. 5121-13 et L. 5121-14-1, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit ».*

En outre, le CSP impose à tout établissement pharmaceutique une autorisation d'ouverture d'établissement. Celle-ci est délivrée par l'ANSM, après évaluation du dossier de demande, une inspection fait suite à cette ouverture pour vérifier la conformité de l'établissement avec le dossier déposé à l'ANSM. Ensuite, chaque année, l'activité de ces établissements est ré-évaluée via l'Etat des lieux des établissements pharmaceutiques. Ce document est soumis chaque année à l'ANSM par les laboratoires pharmaceutiques. Il dresse un bilan de l'activité du laboratoire et est utilisé par les inspecteurs lors des inspections ANSM.

### *b. Réglementation relative à la promotion des médicaments à usage humain*

L'une des activités du site exploitant est la promotion des médicaments. Bien qu'essentielle et indispensable à l'information des professionnels de santé sur les nouvelles lignes de traitement, cette activité peut présenter des dérives. L'industrie pharmaceutique est soumise à la concurrence économique et pourrait être tentée

d'influencer les professionnels de santé à prescrire davantage ses produits, en leur accordant en contrepartie certains avantages.

C'est pourquoi la promotion fait l'objet d'une réglementation de plus en plus encadrée. L'exemple le plus récent et le plus marquant est l'affaire du Médiateur : La promotion du médiateur, faite hors AMM, portait sur un de ses effets secondaires, l'effet coupe-faim ce qui a eu l'effet d'augmenter le nombre de patients sains souffrant de problèmes cardiaques [3].

Le paragraphe suivant a pour objectif de définir la notion de promotion des médicaments et d'exposer les dispositions réglementaires l'encadrant.

### Ce que dit le Code de la Santé Publique

La promotion d'un médicament est définie dans le code de la santé publique comme « *toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation du médicament* ». Est exclue de l'activité de promotion, l'information dite « non promotionnelle » qui correspond à l'information médicale et scientifique, soit sur l'usage du médicament lui-même, soit à une information sur une pathologie sans citation de spécialité. Par ailleurs, le CSP n'autorise l'activité de promotion que pour des spécialités possédant une AMM, les médicaments en phase de développement (possédant une Autorisation Temporaire d'Utilisation : ATU) ne peuvent donc pas être promus [4]. En effet lors d'une intervention à l'hôpital, le visiteur médical ne peut en aucun cas promouvoir un médicament qui est en phase d'essais cliniques.

La principale forme de promotion utilisée par les laboratoires reste la visite médicale : elle consiste en une présentation des spécialités en face à face avec un professionnel de santé. Le visiteur médical a l'obligation d'informer les professionnels de santé sur tous les aspects réglementaires, pharmaco-thérapeutiques et médico-économiques (remboursements du médicament) relatifs au médicament présenté. Le message porté par la présentation ne doit pas être trompeur ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Il doit présenter le bon usage du médicament et

exclure tout usage qui sortirait du cadre de l'AMM. Par exemple, si le médiateur possédait bien une AMM en antidiabétique, son utilisation n'incluait pas son usage en tant que coupe-faim, c'était donc contraire à la loi de promouvoir le Médiateur dans le cadre d'un régime amaigrissant [3].

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé garantit l'indépendance et l'impartialité des décisions prises par les professionnels de santé pour soigner leurs patients. Elle impose la transparence des liens entre les industries de santé et les autres acteurs du monde de la santé, professionnels de santé, étudiants, sociétés savantes, associations, médias, etc. Cette loi est à l'origine de la signature de la charte de l'information promotionnelle qui est un accord passé entre le gouvernement et les industries pharmaceutiques [5].

Cette loi est également à l'origine du contrôle du contenu de l'information promotionnelle qui est sous la responsabilité du pharmacien responsable et est soumis à l'approbation de l'ANSM avant publication.

#### [La charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments](#)

La charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments est rédigée en consensus par le principal syndicat des industries pharmaceutiques, le LEEM et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) pour assurer la bonne applicabilité du CSP. Le CEPS est une instance interministérielle chargée de fixer les prix des médicaments pris en charge par l'Assurance Maladie, il se partage entre les ministères de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie [6]. La charte concerne donc les laboratoires commercialisant des spécialités remboursables par l'assurance maladie.

C'est un texte d'orientation qui définit les grandes lignes déontologiques en établissant un certain nombre de dispositions relatives à l'activité de promotion du médicament auprès des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers ...).

Elle s'applique notamment à la visite médicale. Elle donne des règles et encadre l'information délivrée. Le but de la charte est de favoriser la qualité des soins, d'éviter le mésusage des médicaments et de limiter les dépenses publiques. Pour cela elle érige des grandes règles de déontologie, d'encadrement de l'information délivrée, et de formation des visiteurs médicaux [7]. La charte de l'information promotionnelle va donc au-delà des exigences formulées dans le CSP.

Afin de garantir une information éclairée des professionnels de santé, elle liste les documents-types à leur délivrer à l'occasion de l'activité de promotion, cette liste dénommée « liste positive » contient :

- « - *Les fiches de bon usage,*
- *les fiches d'information thérapeutique,*
- *les recommandations de bonne pratique,*
- *les conférences de consensus,*
- *les avis du Haut Conseil de la Santé Publique (comité technique des vaccinations),*
- *les autres référentiels émis ou validés par la Haute autorité de santé, l'ANSM, ou l'Institut national du cancer,*
- *les documents de minimisation des risques prévus par les plans de gestion de risques ou les plans de minimisation des risques . » [7].*

Pour assurer l'indépendance des professionnels de santé, elle interdit tout cadeau en leur direction de la part des laboratoires, que ce soit des échantillons de produits de santé ou tout autre avantage. Néanmoins, il existe une exception : si les avantages perçus permettent de favoriser la recherche scientifique. Les congrès scientifiques sont l'occasion pour les laboratoires de rencontrer les professionnels de santé. Ces derniers peuvent y être invités par les laboratoires. Ces inscriptions ne peuvent avoir lieu que sous réserve que l'activité possède un caractère de recherche ou d'évaluation scientifique et qu'une convention soit établie au préalable avec les professionnels de santé concernés. Cette convention doit être validée par les instances ordinales concernées (Ordre des Médecins, Ordre des Pharmaciens ...).

Afin d'assurer le bon déroulement des congrès et évènements de recherche scientifique, les professionnels de santé peuvent percevoir des avantages dit d'hospitalité (hôtellerie, restauration, transport ...), ces avantages font également

l'objet de conventions soumises aux instances ordinales et doivent être accordés de manière « raisonnée ».

A l'occasion de la visite médicale, des repas peuvent être éventuellement offerts aux professionnels de santé. Ils ne peuvent pas faire l'objet d'une convention et doivent avoir un caractère impromptu.

L'ensemble des avantages cités ci-dessus et perçus par les professionnels de santé doivent être rendus publiques sur la base internet Transparence Santé du gouvernement [8].

Par ailleurs, la charte prévoit l'encadrement de l'activité d'information médicale et scientifique dite activité « non promotionnelle » afin qu'elle n'acquière pas de caractère promotionnel. Les experts scientifiques du laboratoire peuvent interagir avec les professionnels de santé à la seule condition que ces derniers aient formulé une question précise sur l'usage du médicament.

#### Principes clés de la charte de 2014

La nouvelle charte signée en octobre 2014 [7] prévoit :

- Une surveillance accrue des prescriptions non-conformes au bon usage du médicament (notamment des prescriptions hors AMM) avec un rappel aux professionnels de santé du bon usage du médicament et notification à l'ANSM [9].
- Le renforcement des missions de pharmacovigilance dans le cadre de l'information promotionnelle.
- L'élargissement de l'interdiction de remise d'échantillons aux produits cosmétiques, compléments alimentaires et dispositifs médicaux.
- L'interdiction de remise de cadeaux aux professionnels de santé et le renforcement des modalités des cadeaux en nature, de type repas, par exemple.
- La redéfinition des conditions d'accès des représentants des entreprises aux cabinets médicaux et aux établissements de santé.

- Le renforcement de la formation continue des personnes en charge de l'information promotionnelle et l'évaluation annuelle obligatoire de leurs connaissances scientifiques et réglementaires.
- La nomination d'un pharmacien responsable garant de l'application de cette charte par l'établissement pharmaceutique ayant une activité promotionnelle.
- Un observatoire est créé par le CEPS et le LEEM afin de vérifier et surveiller les pratiques de promotion des laboratoires.

Afin de garantir la bonne mise en place de la charte, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rédigé un référentiel de certification qui est le document d'application du texte de la charte. Tout établissement pharmaceutique devant posséder cette certification à la charte, ce sont des organismes privés qui l'accordent sur la base du référentiel. Ces organismes doivent être accrédités par le COFFRAC, seule instance française habilitée à délivrer une accréditation. Le référentiel précise les grandes lignes de la charte en des points obligatoirement applicables. Il sert de base aux organismes certificateurs, eux-mêmes accrédités par le COFRAC, pour certifier les entreprises ayant une activité d'information promotionnelle. Cette certification est une certification de qualification technique : ce sont les moyens mis en œuvre par l'entreprise qui sont audités, pas l'information finale.

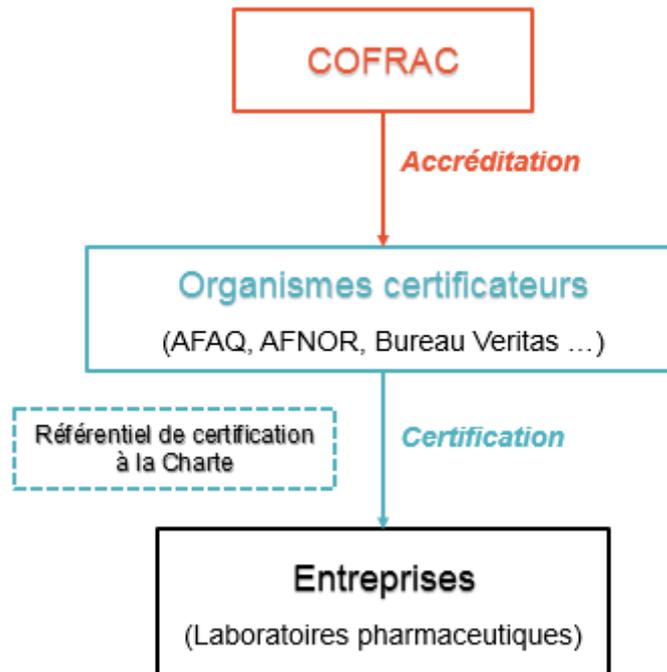


Figure 1 : Etapes de certification à la Charte de l'information promotionnelle des laboratoires pharmaceutiques

La charte en vigueur actuellement est celle de 2014, mais le référentiel applicable est celui de 2016. Avant de le présenter, il est intéressant de remarquer les nouveautés qu'il apporte par rapport à la version antérieure.

### Nouveautés amenées par le référentiel de mars 2016

Le référentiel de 2009 citait les items devant figurer dans la politique qualité à titre d'exemple, le nouveau référentiel fournit une liste des items devant obligatoirement figurer dans la politique qualité et laisse l'entreprise libre d'en rajouter si elle le souhaite.

Le nouveau référentiel accorde une importante accrue à la politique qualité de l'entreprise en matière d'information promotionnelle. Il insiste sur l'implication de la direction afin de permettre l'adhésion à la charte de tous les collaborateurs [10].

« (La politique qualité) comprend au minimum :

- les objectifs à atteindre ;
- des indicateurs ;
- les moyens alloués ;

- *les modalités de discussion/information au sein de l'entreprise de cette politique qualité.*

*La politique intègre le fait qu'une information médicale ou scientifique ne peut être pro-active, doit répondre à une question précise d'un professionnel de santé, et obéit à certains critères de qualité. Elle ne peut être délivrée lors d'une interaction qui contient un caractère promotionnel sous peine de devenir promotionnelle. » [11].*

Le nouveau référentiel insiste donc sur la différence entre l'information scientifique et l'information promotionnelle :

- L'information scientifique et médicale dite « non promotionnelle » est délivrée à la suite d'une démarche d'un professionnel de santé (question explicite). La réponse est apportée par un expert scientifique du laboratoire (Pharmacien, Médecin...) et celle-ci ne doit pas comporter de caractère promotionnel. Un suivi des échanges, (question, contenu de la réponse) doit être effectué.
- L'information promotionnelle : elle est obligatoirement assistée de supports de promotion, ceux-ci sont validés tracés et datés et doivent contenir les informations concernant l'usage du médicament, notamment les effets indésirables, les précautions d'emploi et les contre-indications.

#### [Le référentiel de certification à la charte de l'information promotionnelle \[11\]](#)

La version en vigueur du référentiel est celle datant de mars 2016 appliquée à la charte de 2014.

Le référentiel contient cinq grilles d'audit concernant :

- la politique qualité en matière d'information promotionnelle
- La formation
- La déontologie
- La co-promotion relative au contrat de Co-promotion établi lorsqu'une spécialité pharmaceutique est promue par deux laboratoires exploitants.
- La sous-traitance, lorsqu'un laboratoire sous-traite son activité de promotion à une autre entreprise.

Le contenu des deux dernières grilles n'étant pas applicable à l'entreprise dont il est question dans cette thèse, les points concernant ces grilles ne seront pas développés dans la suite.

Les critères d'audits concernant la politique qualité sont séparés en seize points : ils visent à expliciter **la définition** (2 points), **la mise en œuvre** (8 points) et **les moyens de suivi de la politique qualité** (6 points) de l'entreprise en matière d'information promotionnelle.

**La définition de la politique qualité** de l'entreprise fait l'objet de deux points d'audit.

Le premier point vise à auditer le contenu de la politique qualité, celle-ci doit contenir à minima :

- les objectifs à atteindre
- des indicateurs
- les moyens alloués
- les modalités de discussion/information au sein de l'entreprise de cette politique qualité

La politique qualité en matière d'information promotionnelle doit être inscrite dans les orientations de la direction et révisée régulièrement (au minimum une fois par an). L'identification de la frontière entre les activités d'information promotionnelle et non promotionnelle est explicite et un cadre est donné pour l'activité d'information médicale et scientifique.

Le deuxième point concerne la diffusion de la politique qualité au grand public, celle-ci doit être communiquée sur le site internet du laboratoire.

Les exigences du référentiel concernant la **Mise en œuvre de la politique qualité en matière d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion** font l'objet de huit points d'audit.

Le premier point consiste à assurer que la mise en œuvre de la politique qualité fait partie de la stratégie de pilotage de l'entreprise. Un service chargé de la démarche

qualité de l'information promotionnelle assure l'application de celle-ci dans l'entreprise et vérifie la validité scientifique des informations diffusées. Ce service est sous la responsabilité du pharmacien responsable et les moyens alloués sont suffisants pour couvrir l'activité. Ce point peut être notamment illustré par un organigramme fonctionnel de l'entreprise.

Le second point est l'exigence de planification de réunions pluridisciplinaires regroupant les services impliqués dans l'information promotionnelle à savoir : le réglementaire, le service compliance, le service Assurance Qualité, le service médical et le marketing.

Le troisième point est la diffusion de la politique qualité auprès des collaborateurs de l'entreprise, ce point consiste à s'assurer que les moyens alloués à l'exercice de communication interne sont suffisants.

Le quatrième point d'audit assure que l'information médicale et scientifique délivrée aux professionnels de santé ne présente aucun caractère promotionnel. La distinction entre l'information promotionnelle et l'information non promotionnelle doit être définie et les échanges avec les professionnels de santé sont enregistrés. Le pharmacien responsable est garant de la qualification promotionnelle de toute information diffusée.

Le cinquième point consiste à vérifier que les personnes exerçant une activité promotionnelle ont à disposition les documents adéquats qui sont : les Procédures d'élaboration et de validation des documents utilisés pour l'activité d'information promotionnelle, les procédures et modalités de mise à jour des listes de documents présentés et/ou remis, les modalités de diffusion ou de mise à disposition et de retrait des supports : aide à la visite médicale, documents qui peuvent/doivent être remis aux professionnels de santé. Tout est fait pour que la documentation promotionnelle ne puisse pas être confondue avec la documentation d'information non promotionnelle.

Le sixième point d'audit consiste à vérifier que les fiches de poste et les contrats de travail des collaborateurs exerçant une activité de promotion sont explicites quant au respect de la charte par les collaborateurs.

Les septième et huitième points, consistent à vérifier que les personnels dirigeants, le pharmacien responsable et les personnes exerçant une activité promotionnelle sont engagés personnellement dans l'application de la charte.

**Le suivi de la politique qualité** en matière d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments fait l'objet de six points d'audit.

Le premier point permet d'assurer la présence d'outils d'évaluation de mise en place du système qualité de la Charte avec des indicateurs et des objectifs. Un audit interne annuel doit être planifié, il permet d'évaluer les pratiques, il est réalisé par des personnes externes aux activités évaluées, il fait l'objet d'une synthèse et est présenté à la revue annuelle qualité.

Le deuxième point vérifie la mise en place de visites duo au sein de l'entreprise. Une visite duo est la simulation d'une visite médicale par la personne exerçant une activité de promotion accompagnée par un responsable afin de vérifier le respect de la déontologie et de la bonne application de la charte. Les visites duo permettent d'évaluer les collaborateurs exerçant une activité de promotion.

Le troisième point consiste à vérifier auprès des professionnels de santé que les pratiques de promotion sont conformes à la charte.

Les quatrième et cinquième points visent à s'assurer qu'un audit interne sur les activités de promotion et une revue qualité ont lieu tous les ans.

Le sixième point consiste à vérifier la présence d'un programme d'amélioration de la qualité (Action préventives/correctives susceptibles d'être mises en place).

Les critères d'audit en matière de formation sont au nombre de dix :

- Formation initiale : les fiches de postes et cartes professionnelles sont auditées en un point afin de s'assurer que l'ensemble des collaborateurs connaisse le périmètre de ses activités.
- Formation d'intégration : c'est la formation à l'arrivée d'un nouveau collaborateur, elle doit aborder les points suivants :

- Le médicament : classes de médicament, règles de prescription et de délivrance, bon usage du médicament,
  - les modalités de prise en charge du médicament,
  - la Pharmacovigilance et les réclamations « produit »,
  - la Déontologie : loi DMOS et transparence des liens,
  - la Publicité,
  - la Charte et la certification,
  - l'organisation du système de soins
- Evaluation annuelle des connaissances : auditée en trois points afin de vérifier l'efficacité et la durée dans le temps de la formation initiale en toute circonstance, aussi bien pour les personnes réalisant l'information promotionnelle que pour les formateurs.
  - Formation continue : elle est auditée en trois points afin de s'assurer que le parcours individuel de formation pour chaque collaborateur est respecté en fonction de l'évolution de son activité prise en charge et de la réglementation
  - Responsabilité du pharmacien responsable : elle est auditée en deux points et consiste à vérifier son implication dans l'application des programmes de formation à la charte.

Les critères d'audit sur la déontologie sont au nombre de quinze :

- Généralités en cinq points. L'entreprise doit montrer qu'elle a formalisé des règles de déontologie, qu'elle les diffuse, qu'elle s'assure de leur compréhension et de leur application par les collaborateurs en charge de l'information promotionnelle et que ces règles sont respectées dans la rédaction des outils promotionnels. Les outils de suivi des activités en lien avec la promotion permettent la traçabilité des avantages accordés.
- Règles d'organisation de la déontologie en tout lieu : deux points  
L'entreprise s'assure que les collaborateurs exerçant une activité promotionnelle connaissent et appliquent les règles déontologiques de l'entreprise.
- Règles spécifiques en établissements de santé : quatre points

L'entreprise doit appliquer les règles concernant l'information promotionnelle au sein des établissements de santé (dans les hôpitaux notamment) : port d'un badge, organisation de la rencontre et respect des modalités en termes d'horaires et de personnes rencontrées... ces règles sont établies afin de ne pas perturber le bon fonctionnement de l'activité de l'hôpital. Les personnes exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion en établissement de santé ne recherchent pas de données spécifiques sur les proportions de prescriptions.

- Recueil d'information et respect de la loi informatique et liberté fait l'objet d'un point d'audit (CNIL) [12].
- Procédures concernant les cadeaux, les avantages et les repas : deux points  
Les personnes exerçant l'information promotionnelle respectent l'interdiction des cadeaux aux professionnels de santé, les seuls avantages pouvant être accordés aux professionnels de santé sont l'octroi d'invitations à des manifestations de promotion ou à caractère exclusivement professionnel et scientifique et des repas dans des conditions très spécifiques et encadrées. Ces deux derniers avantages doivent faire l'objet de déclarations ou de conventions et leur nombre maximal par professionnel est fixé en avance par l'entreprise.
- Procédure concernant les échantillons de médicaments, de dispositifs médicaux, de produits cosmétiques et de compléments alimentaires : un point  
Ce point vise à s'assurer que l'entreprise applique correctement l'interdiction de remise d'échantillons de médicaments, de produits cosmétiques, de compléments alimentaires et de dispositifs médicaux.

### *c. Les Bonnes Pratiques de Fabrication, et les Bonnes Pratiques de Distribution*

L'exploitant est un laboratoire pharmaceutique et comme tel, il doit appliquer l'ensemble des bonnes pratiques qui concernent son activité. C'est-à-dire les Bonnes Pratiques de Fabrication, les Bonnes Pratiques de Distribution et les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.

## Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les BPF [13] est un document officiel émis par l'ANSM qui décrit en détail l'organisation que doivent mettre en place les établissements pharmaceutiques afin de garantir l'efficacité, la qualité et la sécurité des médicaments. Elles s'appliquent aux titulaires d'AMM ou à leurs délégataires. La mise en place d'un système qualité au sein de l'entreprise s'inscrit dans le respect des BPF.

Elles se présentent sous la forme d'un document divisé en trois parties :

- Une première partie réservée aux dispositions prises lors de la fabrication des médicaments
- Une deuxième partie sur la fabrication des substances actives
- Une troisième partie sur les documents relatifs à la gestion du risque qualité, l'élaboration du système de qualité pharmaceutique et les exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot.

La partie 1 sera détaillée, la partie 2 ne sera pas développée dans cette thèse. La dernière partie sera étudiée, en particulier l'ICH Q10.

La partie 1 des BPF est divisée en neuf chapitres et treize lignes directrices et annexes relatives à l'assurance qualité dans la fabrication des médicaments.

Le titre de chacun des chapitres de la partie 1 des BPF précise les objectifs en termes de gestion de la qualité :

Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique (traite du concept fondamental de gestion de la qualité applicable à la fabrication des médicaments)

Chapitre 2 : Personnel

Chapitre 3 : Locaux et matériel

Chapitre 4 : Documentation

Chapitre 5 : Production

Chapitre 6 : Contrôle de la qualité

Chapitre 7 : Activités externalisées

Chapitre 8 : Réclamation et rappel de médicaments

Chapitre 9 : Auto-inspections.

## Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG)

Les BPDG [14] est un document officiel émis par l'ANSM. Elles complètent les Bonnes Pratiques de Fabrication en définissant des points qualité sur le transport des médicaments. Elles ont pour objectif de garantir la qualité des médicaments jusqu'à leur livraison aux personnes autorisées ou habilitées à les délivrer. Elles constituent un des éléments du système de gestion de la qualité.

Les différents items sont :

- la gestion de la qualité,
- le personnel (formation, habilitation), les locaux,
- les équipements, dont les systèmes informatisés (qualification),
- l'approvisionnement, la réception, le stockage et la manutention des produits,
- la sécurisation de l'approvisionnement (qualification des fournisseurs, des destinataires) et des transactions. Clarification de la notion d'acquisition et de distribution,
- la préparation et la livraison des commandes,
- le transport, en particulier celui des produits nécessitant des conditions spéciales (ex : les produits thermosensibles),
- les retours de produits, la gestion des réclamations, des rappels ou des retraits de produits, la détection des produits falsifiés, la destruction des produits inutilisables,
- la documentation obligatoire et l'auto-inspection.

Chaque établissement pharmaceutique se doit de nommer un Pharmacien Responsable. Celui-ci est en charge de l'organisation et de la surveillance de l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'établissement (publicité, information, pharmacovigilance, suivi et retrait de lot) et participe aux organes de direction de l'établissement pharmaceutique. En cas d'absence, un pharmacien responsable intérimaire prend en charge ses fonctions. Ce terme de personne responsable est défini à la fois par les Bonnes Pratiques de Fabrication, par les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros et par le Code de la Santé Publique.

## Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est l'activité consistant à enregistrer et évaluer les effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain. Elle repose sur le signalement des effets indésirables communautaires. Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance [15], émises par l'ANSM sont les lignes directrices qualité qui encadrent cette activité.

## 2. Réglementation Européenne

Les *Good Manufacturing Practices* répondent à un besoin européen d'harmonisation des Bonnes Pratiques de Fabrication, aujourd'hui elles servent de base à la traduction des BPF françaises. Elles apparaissent dans la directive 2003/94/CE de la Commission Européenne du 8 octobre 2003 [16].

Ces lignes directrices sont consultables sur la base de données Eudralex en dix volumes.

C'est le volume 4 « *guideline for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use* » qui contient des recommandations pour l'interprétation des principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication européennes.

La directive Européenne 2001/83/CE [1] institue les règles de l'Union Européenne relatives à l'autorisation, à l'importation et à la production de médicaments à usage humain. Cependant, il n'existe pas de texte spécifique à l'exploitation des médicaments dans cette réglementation. Le site exploitant reste une spécificité de la loi française. Il est considéré au sens européen, comme un distributeur en gros.

## 3. Réglementation internationale : ICH

### a. L'ICH

L'ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) a été créé en 1990. C'est une organisation

composée d'experts de l'industrie pharmaceutique et des autorités de santé du monde entier.

La mission de l'ICH est de donner des lignes directrices harmonisées au niveau mondial en matière de qualité, sécurité et efficacité des médicaments. Ces lignes directrices couvrent les domaines du développement, de la fabrication et des enregistrements des médicaments.

Elles sont réparties dans quatre parties : qualité, efficacité, sécurité et multidisciplinarité. Il existe douze lignes directrices numérotées de Q1 à Q12 qui traitent de la qualité pharmaceutique.

- Q1 : Stabilité
- Q2 : Validation analytique
- Q3 : Impuretés
- Q4 : Pharmacopées
- Q5 : Qualité des produits issus des biotechnologies
- Q6 : Spécifications
- Q7 : Bonnes pratiques de fabrication
- Q8 : Développement pharmaceutique
- Q9 : Management du risque qualité
- Q10 : Système Qualité Pharmaceutique
- Q11 : Développement et fabrication des substances actives
- Q12 : Management du cycle de vie

L' ICH Q7 correspond aux BPF, l'ICH Q8 porte sur une meilleure connaissance des interférences entre les produits et les procédés de fabrication afin de définir un espace où tous les paramètres de validité du médicament sont respectés, l'ICH Q9 préconise une connaissance approfondie de tous les éléments indésirables susceptibles d'intervenir en cours de fabrication ou d'utilisation et l'ICH Q10 accompagne leur mise en œuvre en définissant le système qualité pharmaceutique [17].

## b. L'ICH Q10

L'ICH Q10 [18] décrit le système qualité pharmaceutique. Il a été adopté en juin 2008, puis intégré aux BPF sans être opposable, son application est malgré tout fortement recommandée. Ce texte s'applique à l'ensemble des étapes du cycle de vie du médicament, du développement à l'arrêt de commercialisation du produit, à la différence des BPF qui ne traitent que de la fabrication. L'ICH Q10 va donc au-delà de la portée des BPF.

Il a pour objectif de faciliter l'innovation et l'amélioration continue. Il vise à renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et celles de fabrication.

Les exigences de l'ICH Q10 en matière de contenu du manuel qualité complètent et développent celles des BPF. Ces orientations seront développées dans la partie III de cette thèse.

L'ICH Q10 comprend quatre parties :

- Le système qualité pharmaceutique
- Les responsabilités de la direction
- L'amélioration continue de la performance du procédé et de la qualité du produit
- L'amélioration continue du système qualité pharmaceutique.

## B. Le Système de Management de la Qualité

Le système management de la qualité, dénommé SMQ par l'ICH Q10 est le terme approprié pour décrire, au sein d'une entreprise, les techniques et compétences utilisés afin d'améliorer l'organisation, la planification, la direction et le contrôle de ses structures et de ses activités.

Ce système découle directement du périmètre réglementaire défini précédemment. Appliqué à l'entreprise pharmaceutique, il s'inspire fortement des BPF, de l'ICH et des normes ISO.

Après un rappel historique sur la naissance du concept de la qualité introduit par l'ISO 9001, seront développées la notion de SMQ à travers les BPF et l'ICH Q10.

## 1. Historique du concept de la qualité

Si Louis XIV est le premier dirigeant à accorder le monopole du médicament aux seuls apothicaires, le premier texte à se préoccuper de la qualité pharmaceutique est la loi du 21 Germinal an XI, en 1803, qui définit la profession de pharmacien en terme de compétences et d'études [19]. Elle prévoit des inspections d'officines, afin de vérifier la bonne qualité des produits fabriqués et vendus. Il s'agira jusqu'au 20<sup>ème</sup> siècle d'éliminer le remède secret et il faudra ensuite près d'un siècle pour que l'on passe du contrôle en fin de production au contrôle total de la qualité.

Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, avec la production industrielle de masse, le concept de qualité a déjà vu le jour aux États-Unis à travers le Taylorisme. Ce concept, mis en place dans des usines de production automobile, préconise d'organiser le travail d'une manière scientifique afin de garantir le meilleur produit avec le meilleur rendement.

En France, c'est le gouvernement de Vichy qui place le contrôle de l'industrie pharmaceutique sous le contrôle de l'état [20]. Auparavant, le contrôle était assuré depuis 1926 par les laboratoires eux-mêmes.

En 1947 est créé l'ISO organisme mondial et non gouvernemental, basé à Genève. Cet institut est composé d'experts chargés de définir des normes internationales dans les domaines industriels et commerciaux, normes destinées à servir les intérêts du plus grand nombre. Il s'agissait de : «faciliter la coordination, l'unification internationales des normes industrielles. ».

Dans les années 50, Deming aux Etats Unis et au Japon développe un concept appelé PDCA qui vise à améliorer la qualité d'un produit de façon continue. Il s'agit, à travers une méthode scientifique très rigoureuse de maîtriser toutes les actions de l'entreprise, de la conception à la fabrication du produit [21].

Dans les années 60, au Japon, le professeur Ishikawa, chimiste, théoricien précurseur de la gestion de la qualité, introduit la notion de qualité totale en mettant

en place la règle des 5 M : Matière, Matériel, Milieu, Méthode, Main d'œuvre sont autant de paramètres déterminant la qualité ou la pertinence du produit fini [22].

Les années 70 voient l'arrivée massive de produits japonais en Europe et aux Etats Unis. Inspiré par le Taylorisme où il s'agit de produire mieux et plus, le Toyotisme, appliqué par le constructeur automobile Toyota préconise notamment de maintenir une qualité optimale des produits tout au long de la chaîne de production et d'améliorer le système de façon continue, en une dynamique interne qui intègre tous les acteurs concernés.

La prise de conscience de la démarche qualité est ainsi introduite par le Japon, toujours à la pointe dans ce domaine.

L'évolution de l'industrie pharmaceutique suivant celle des grandes industries mondiales, les principes évoqués ci-dessus sont déjà appliqués.

Mais jusqu'aux années 70 la vérification de la qualité des médicaments se fait sur le produit fini. On teste un échantillon pris au hasard dans un lot, mais ce système n'est valable que si on a la certitude que le lot est homogène.

A la fin des années 60 l'Organisation Mondiale de la Santé publie et préconise l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication dans le domaine de la fabrication des médicaments [23].

Ce n'est cependant qu'en 1978 qu'un premier texte concernant la qualité pharmaceutique paraît en France intitulé Bonnes Pratiques de Fabrication.

En 1979, l'ISO lance une étude de normes internationales d'assurance de la qualité. Les normes de la série ISO 9000 concernant la qualité naissent en 1987. Elles seront révisées une première fois en 1994, une deuxième fois en 2000 et enfin une troisième fois en 2015.

Dans les années 90, un besoin d'harmonisation dans l'industrie pharmaceutique se fait sentir et aboutit à la création de l'ICH [24].

En France, la création de la Sécurité sociale en 1945 va conduire les pouvoirs publics à mener une politique de régulation du médicament de plus en plus rigoureuse au fil des années. En 1959 est créée la commission d'AMM [24].

Dès la fin de la guerre, les progrès dans le domaine médical et scientifique vont voir apparaître de nombreuses nouvelles lignes thérapeutiques.

A partir des années 80, plusieurs crises sanitaires conduisent les pouvoirs publics à légiférer davantage en créant des agences chargées de veiller à la sécurité du médicament.

C'est notamment le cas avec la création de l'Agence du Médicament qui pose les bases d'une veille sanitaire en 1993, suite à l'affaire du sang contaminé. Elle deviendra l'AFSSAPS en 1998, puis à la suite du scandale du Médiator, elle verra ses moyens renforcés et deviendra l'ANSM en 2011.

En 1993, est promulguée une première loi anti cadeau, dite loi DMOS, afin d'encadrer les avantages accordés aux professionnels de santé.

Dès 2004, un accord sera passé entre les entreprises du médicament (LEEM) et les pouvoirs publics. C'est la Charte de l'information promotionnelle destinée à encadrer la visite médicale. Elle sera réactualisée en 2009, puis dernièrement en 2014.

En 2008 un séisme vient ébranler le monde de la santé : l'affaire du médiateur éclabousse tous les acteurs concernés et crée un climat de suspicion vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques.

En décembre 2011, paraît une nouvelle loi, destinée à renforcer celle de 1993. Les prescriptions hors AMM sont strictement encadrées. Le dispositif anticadeau devient drastique, l'information promotionnelle (publicité) fait l'objet d'un contrôle rigoureux et la profession de visiteur médical est redéfinie.

Si l'industrie pharmaceutique s'est elle-même donné les moyens d'améliorer la qualité de ses produits en prenant en compte les avancées de la recherche scientifique ainsi que celle de l'industrie mondiale, le gouvernement conserve donc une forte influence sur l'industrie pharmaceutique.

L'histoire de la qualité pharmaceutique est donc liée à celle de la recherche industrielle et scientifique, mais son évolution la voit de plus encadrée par les pouvoirs publics.

Dès les débuts de la formalisation de la démarche qualité l'intérêt du Manuel transparait, ainsi dans les premières versions de la norme ISO 9000 le Manuel

Qualité est défini comme un document énonçant la politique qualité et décrivant le système qualité d'un organisme [25].

## 2. Norme ISO 9001

D'après l'ISO 9001:2015 [26], le management de la qualité est une stratégie d'amélioration des performances d'une entreprise qui lui permet d'assurer sa pérennité et sa rentabilité. Elle concerne aussi bien les produits que le secteur des services.

L'objectif du système de management de la qualité préconisé par l'ISO 9001:2015 est de fournir des produits conformes aux exigences du client dans le respect de la réglementation en vigueur. De plus, ce système fourni un axe d'amélioration des pratiques, une prise en compte des risques et opportunités au cours de la réalisation des processus et permet de vérifier la conformité du système aux exigences spécifiées, les erreurs sont ainsi considérées comme des sources d'amélioration [28].

Un accent particulier est mis sur l'identification de chacun des processus de l'entreprise. Cette approche se décline de leurs éléments entrant et sortant et des ressources nécessaires jusqu'à leur réalisation. Un processus est : « *Une activité ou un ensemble d'activités utilisant des ressources et géré de manière à permettre la transformation d'éléments d'entrée en éléments de sortie* » [26] Par exemple les éléments entrants sont les matières premières qui sont transformées par une certaine main d'œuvre en utilisant une certaine technique, pour obtenir un produit fini présenté sous une certaine forme. Toutes ces activités successives doivent être identifiées et décrites dans leur détail.

Le SMQ de l'ISO 9001 se base sur une approche méthodologique Plan Do Check Act qui peut être décrite de la manière suivante [20] :

« *Planifier (Plan) : établir les objectifs du système, ses processus ainsi que les ressources nécessaires pour fournir des résultats correspondant aux exigences des clients et aux politiques de l'organisme, et identifier et traiter les risques et opportunités.*

*Réaliser (Do) : Mettre en œuvre ce qui a été planifié*

*Vérifier (Check) : surveiller et (le cas échéant) mesurer les processus et les produits et services obtenus par rapport aux politiques, objectifs, exigences et activités planifiées, et rendre compte des résultats.*

*Agir (Act) : entreprendre des actions pour améliorer les performances, en tant que de besoin » [26].*

Cette approche est représentée sous la forme de la figure 2.

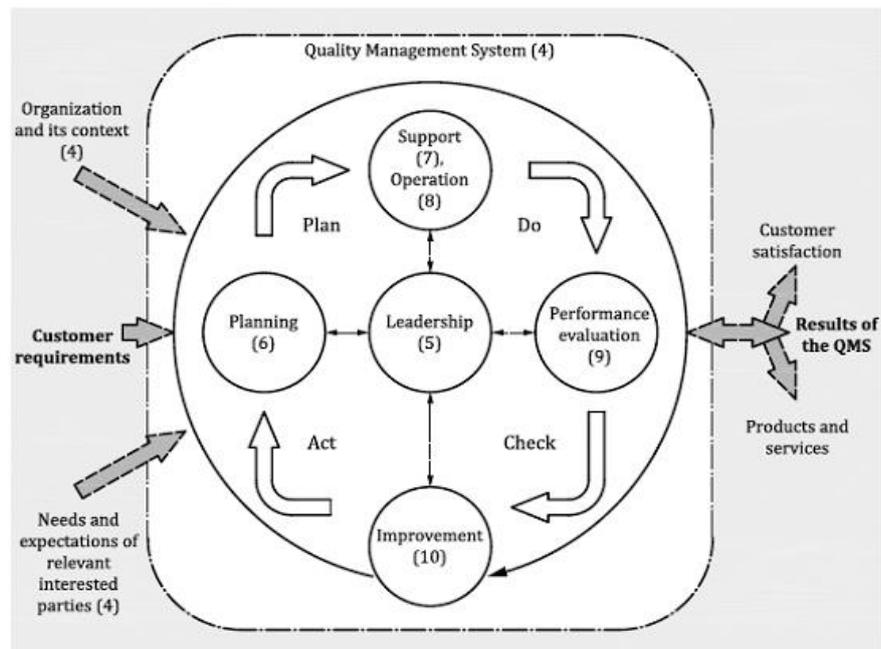


Figure 2 : Représentation de la structure de l'ISO 9001 dans le cycle PDCA [26]

En pratique, le SMQ englobe donc les points suivants :

- **Planification** : l'entreprise, après avoir défini des objectifs qualité, peut prévoir les ressources nécessaires, les responsabilités, les échéances pour les actions qu'elle veut mettre en place.
- **Support/Opérations** : Ressources allouées pour la réalisation, compétences sensibilisation, communication, informations documentées (modes opératoires)
- **Performance/évaluation** : l'entreprise doit mettre en place un système de surveillance effectif des actions réalisées et de la satisfaction des clients.
- **Amélioration** : un système d'amélioration des performances doit être mis en place suite à la prise en compte des indicateurs.

Le Leadership est au centre du SMQ, il interagit avec les quatre composantes précédentes et doit démontrer son engagement.

### 3. Mise en place des Bonnes Pratiques dans le Système Management de la Qualité d'un exploitant pharmaceutique

Pour atteindre l'objectif qualité, l'entreprise doit posséder un système qualité pharmaceutique, conforme à ce qui est prescrit dans la partie 1 des BPF, les items concernant le site exploitant sont les suivants :

- Chapitre 1 des BPF : Un système qualité pharmaceutique correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. Ce système doit être complété par un dispositif d'amélioration des processus.  
Un engagement de la responsabilité de la direction sous forme d'une politique qualité.
- Chapitre 2 : Un engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise qui passe par une formation à l'arrivée, puis une formation continue. Les responsabilités de chaque collaborateur sont explicitées grâce à des organigrammes et des fiches de poste.
- Chapitre 3 : Locaux et matériel : dans la mesure où le site exploitant ne produit pas lui-même des médicaments, ce chapitre se résume à la sécurité des locaux.
- Chapitre 4 : Documentation : le système doit bénéficier d'une documentation complète : manuel qualité, procédures, instructions... Celle-ci permet d'explicitier le système qualité, de le rendre reproductible et de standardiser les processus.
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité : L'efficacité du système doit faire l'objet d'une surveillance. Des indicateurs doivent être mis en place afin de surveiller le fonctionnement des activités pharmaceutiques.

- Chapitre 7 : Activités externalisées : Des processus sont mis en place pour la gestion et la surveillance des fournisseurs : contrats, indicateurs qualité, audits réguliers
- Chapitre 8 : Réclamation et rappel de médicaments : Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes.
- Chapitre 9 : Auto-inspections : L'efficacité et l'application du système qualité fait l'objet d'une évaluation régulière [12].

Par ailleurs, comme dicté dans les BPDG, le site exploitant doit s'assurer que des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir que les médicaments sont stockés, distribués puis manipulés de façon à en préserver la qualité pendant toute leur période de validité. Ce point s'inscrit dans le chapitre 7 : activités externalisées, car bien souvent l'exploitant fait appel à un dépositaire/distributeur en gros.

#### 4. L'ICH Q10

L'ICH Q10 se définit lui-même comme un complément aux BPF sans intention de s'y substituer, il a pour vocation une harmonisation entre ce qui est prescrit par les BPF et les normes de l'ISO. C'est cette volonté de synthétiser le mondial avec le local qui lui confère son caractère harmonisateur.

Selon l'ICH Q10, le Système Qualité Pharmaceutique doit couvrir l'ensemble du cycle de vie du médicament, de sa conception à son arrêt de commercialisation, en incluant l'analyse de tous les processus ressources et responsabilités nécessaires. On voit donc qu'il va donc au-delà des spécifications des Bonnes Pratiques de Fabrication comme illustré sur la figure 3 : Le système qualité pharmaceutique (ICH Q10).

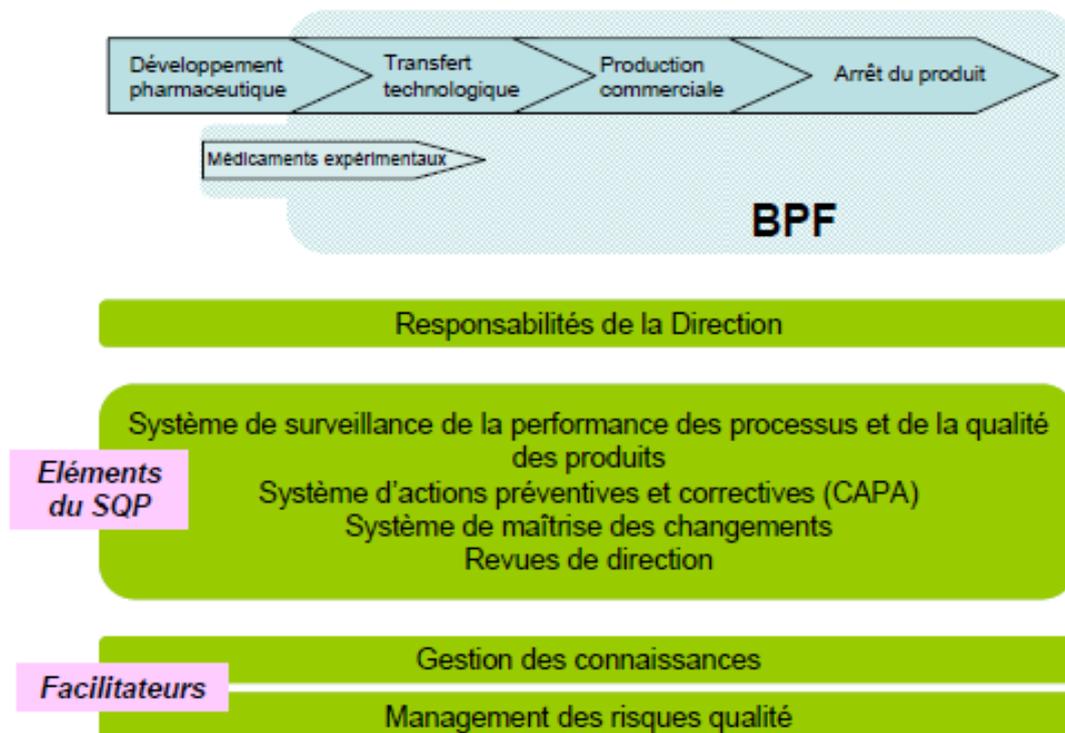


Figure 3 : Le système qualité pharmaceutique (ICH Q10, 2013) [17]

D'après la figure 3 on voit donc que le SMQ doit inclure les notions suivantes :

- **La responsabilité de la direction**, l'ICH Q10 considère que l'engagement qualité de l'entreprise est essentiel à la performance du système. Cet engagement doit comprendre :
  - la politique qualité,
  - la planification de la qualité,
  - la gestion des ressources,
  - la communication interne,
  - la revue de direction,
  - la gestion des activités sous-traitées et des composants achetés,
  - la maîtrise du changement des droits de propriété d'un produit.
  
- **Le Système Qualité Pharmaceutique**. Il est constitué des éléments suivants, ces éléments doivent permettre d'identifier les domaines d'amélioration continue du système qualité pharmaceutique :

- Système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits finis : facteur internes et externes,
  - Système d'actions correctives et préventives (CAPA),
  - Amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit,
  - Système de management des changements,
  - Revues de direction.
- **Les facilitateurs de la qualité** : ce sont des outils ou des processus qui fournissent les moyens d'atteindre un objectif [17]. Ces facilitateurs doivent être identifiés et utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique. Ils favorisent la réalisation des objectifs en apportant les moyens nécessaires aux décisions basées sur les risques qualité durant l'ensemble du cycle de vie du médicament.
- Cela peut être par exemple une analyse des risques qualité (Q9) ou une connaissance du produit (Q8), à partir de la phase de développement jusqu'à son arrêt de commercialisation.

## 5. Conclusion

Le système management de la qualité a pour vocation de tisser un maillage serré autour des activités de l'entreprise afin que toutes ses activités soient maîtrisées en amont et en aval. Il est responsable de l'anticipation, de l'évaluation et du suivi des risques. A l'intérieur de l'entreprise, par sa transversalité, il permet à l'entreprise de produire mieux et assure sa pérennité économique. A l'extérieur de l'entreprise, il permet de fournir aux professionnels de santé et donc à leurs patients, les meilleurs produits dans le respect de la réglementation et d'assurer la sécurité et l'efficacité des médicaments.

## C. Le manuel qualité

Parallèlement à son rôle descriptif du SMQ d'une entreprise, l'intérêt du manuel qualité est de pouvoir mettre à disposition de toute personne concernée une documentation complète sur la façon dont la qualité est gérée dans l'entreprise. Rédigé par le service qualité et validé par le Pharmacien Responsable, il doit être visible, accessible et mis à jour régulièrement. Le support peut être papier ou dématérialisé, dans tous les cas il doit être versionné.

Le manuel qualité fait l'objet de divers textes réglementaires et lignes directrices déjà cités auparavant dans cette thèse.

Afin de rédiger le manuel qualité, le service qualité prendra appui sur les BPF qui le décrivent ainsi : « *Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être établi et contenir la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement.* ». L'ICH Q10 permettra d'étendre le domaine d'application du manuel qualité tout au long du cycle de vie du médicament de sa conception à son arrêt de commercialisation. L'ICH Q10 définit le manuel qualité de la façon suivante : « *Un manuel qualité – ou tout autre approche documentaire équivalente – doit être mis en place et décrire le système qualité pharmaceutique. Cette description doit comprendre :*

a) La **politique qualité** ;

b) Le **domaine d'application** du système qualité pharmaceutique ;

c) **L'identification des processus** du système qualité pharmaceutique, ainsi que leur séquençement, leurs liens et interdépendances. Des cartographies et des logigrammes des processus peuvent être des outils utiles pour faciliter leur représentation de façon visuelle.

d) Les **responsabilités de la direction** au sein du système qualité pharmaceutique»

A l'intérieur d'un cadre bien défini, à travers les quatre points cités précédemment chaque entreprise conserve une marge de manœuvre assez large pour rédiger le manuel qualité, que ce soit dans son contenu ou dans sa forme. Le manuel qualité

est le miroir du Système Qualité mis en place dans l'entreprise en fonction de son type d'activité. Lors d'une inspection, c'est l'un des premiers documents demandés.

## II. Système de management de la qualité d'un site exploitant et comparaison d'un manuel qualité site de production/site exploitant

Les activités pharmaceutiques peuvent prendre différentes formes. Elles sont toutes soumises à l'approbation de l'ANSM qui les classe en neuf types différents, dont exploitant, fabricant, dépositaire, grossiste répartiteur, distributeur en gros, distributeur de gaz à usage médical... Le dossier d'approbation est différent selon le type d'établissement. En revanche, les textes réglementaires vus précédemment concernent globalement tous types d'établissement. C'est à l'entreprise de mettre en place un Système de Management de la Qualité qui soit en adéquation avec son activité. C'est pourquoi cette seconde partie présentera d'abord les responsabilités pharmaceutiques d'un site exploitant en s'appuyant sur le modèle de Takeda.

Afin d'éclairer la spécificité de l'exploitation, une présentation des activités de fabrication et de répartiteur sera également réalisée. Ces présentations permettront une meilleure appréhension de leurs différences et similitudes, ainsi que de leurs liens. La comparaison s'appuiera sur leurs activités pharmaceutiques.

### A. Le Système de Management de la Qualité mis en place sur un site exploitant : exemple de Takeda France

Ce paragraphe développera les responsabilités d'un site exploitant en général, à travers ses fonctions principales, puis la structure du système qualité mis en place sur le site, avec la présentation du système documentaire et enfin le système d'amélioration de la qualité de l'entreprise.

## 1. Description des responsabilités pharmaceutiques d'un site exploitant

La plupart des activités à responsabilité pharmaceutique sont gérées au sein du département pharmaceutique. Les différentes fonctions sont représentées sur la figure 4.

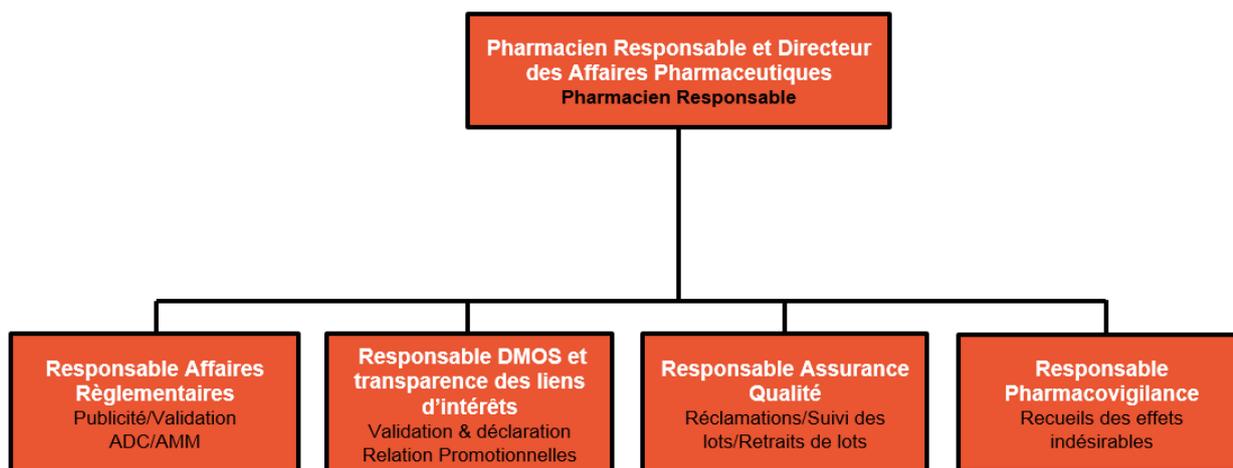


Figure 4 : Organigramme du département des affaires pharmaceutiques de Takeda France

Les autres services susceptibles d'intervenir dans les activités à responsabilité pharmaceutiques sont présentés sur la figure 5 (Organigramme général de Takeda France) et sont les suivants :

- Le département médical et ses experts scientifiques
- Les trois Business Units (BU) en charge de la promotion des spécialités.

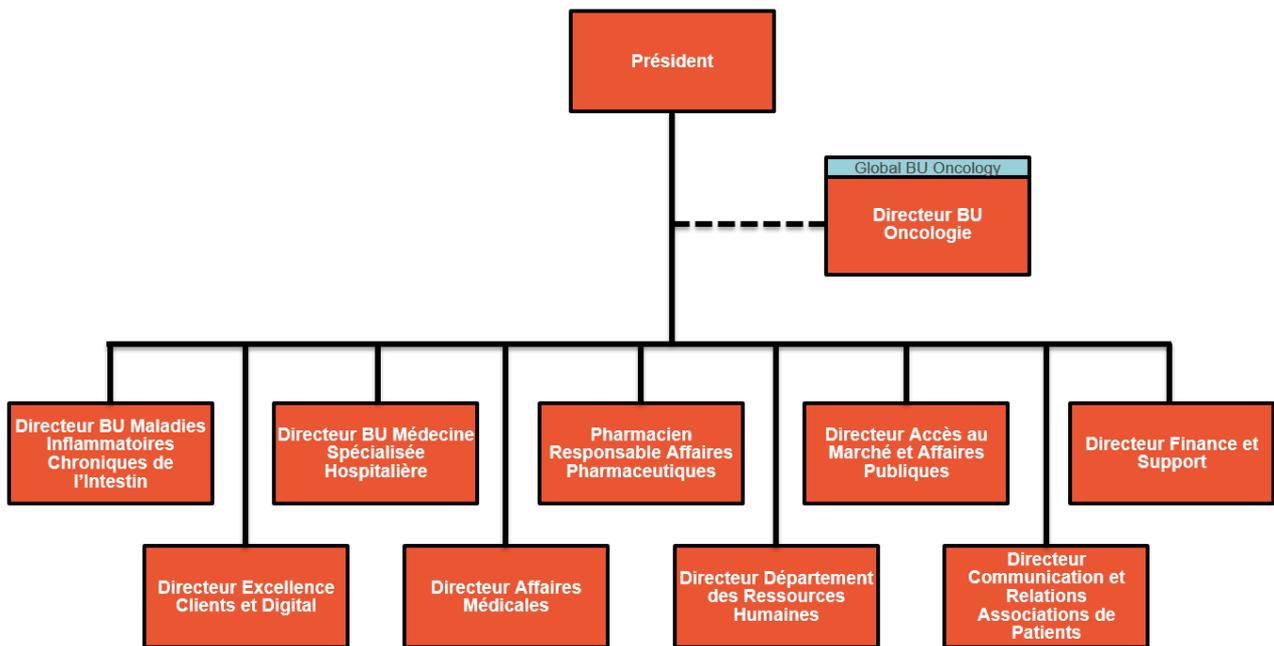


Figure 5 : Organigramme général de Takeda France

Les paragraphes ci-dessous s'attacheront à décrire les services et départements de Takeda France qui ont un impact sur les activités pharmaceutiques, à savoir l'ensemble des services du département des affaires pharmaceutiques et le département des affaires médicales, ainsi que les business unit. Seuls les services du département des affaires pharmaceutiques sont directement sous la responsabilité du Pharmacien Responsable.

### *a. Les Affaires Réglementaires*

Pour qu'un médicament soit commercialisé, il doit posséder une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par les autorités de santé compétentes, en France l'ANSM. Le service des affaires réglementaires se charge de son obtention et de son renouvellement. Il gère les modifications éventuelles de cette AMM.

Par ailleurs, il s'occupe de la constitution et du suivi des dossiers d'autorisation d'essais cliniques, des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et des recommandations temporaires d'utilisation.

Enfin, il valide les articles de conditionnement des spécialités (conditionnement primaire, secondaire, notice ...).

En outre, le service des affaires réglementaires intervient dans la gestion des éléments promotionnels et veille à l'application de la charte (de la libération à la destruction) : lorsqu'une action de promotion est entreprise par un laboratoire pharmaceutique, elle doit être validée par les autorités de santé. Ces dernières accordant un visa, c'est le service des affaires règlementaires qui se charge de l'obtention de ce visa.

### *b. Service DMOS (Diverses Mesures d'Ordre Social)*

La création de ce service découle directement de la loi du 27 janvier 1993 portant sur Diverses Mesures d'Ordre Social, d'où son nom [8]. Le service DMOS est chargé de l'application de la charte de l'information promotionnelle.

Ce service agit en lien étroit avec le service assurance qualité et les services chargés de la promotion du médicament, les Business Units.

C'est ce service qui se charge de faire la demande d'autorisation des bénéfices et avantages à accorder aux professionnels de santé auprès des instances ordinales lors de leurs rencontres dans diverses réunions telles que les congrès, symposium, stands, dons aux associations. Il est entendu qu'un compte-rendu des bénéfices et avantages accordés sera fait a posteriori auprès de ces mêmes instances.

Une fois l'autorisation accordée, le DMOS assure la publication de ces liens d'intérêts sur la base gouvernementale Transparence Santé, ainsi tout un chacun peut vérifier que l'impartialité et l'indépendance des professionnels de santé est garantie et que c'est bien l'intérêt du patient qui prime.

A titre d'exemple, pour l'année 2016, Takeda France a accordé environ 11000 avantages, répartis en dons de fonctionnement, repas, transport, hébergements, frais d'inscription [27].

Ces 11000 avantages ont fait l'objet d'une publication sur la base Transparence, 4000 ont fait l'objet d'une convention a priori.

Tous les avantages à percevoir font donc l'objet d'une convention selon leur nature (convention d'hospitalité, don et subventions aux associations ...), les avantages ayant un caractère impromptu ne font pas l'objet d'une convention a priori, en revanche ils doivent être déclarés à posteriori sur la base transparence et doivent être accordés de manière raisonnée.

Le tableau 1 indique les principaux avantages accordés et leurs spécificités.

Tableau 1 : Spécificités des avantages accordés dans le cadre de l'information promotionnelle

Type d'opération de promotion	Demande préalable aux instances ordinaires	Publication Transparence
Repas impromptus (déjeuner ou dîner)	NON	OUI
Staff hospitalier (rencontre collective de professionnels de santé qui fait l'objet d'une information promotionnelle)	OUI	OUI + convention
Prise en charge individuelle d'un professionnel de santé à un congrès	OUI	OUI + convention
Stand sur congrès régionaux ou nationaux	NON	NON
Stands sur congrès internationaux, avec prise en charge d'un groupe de Professionnels de Santé	OUI	OUI
Dons Dons aux associations de patients	Déclaration annuelle HAS	OUI
Dons aux associations ayant pour objet la recherche ou la formation médicale	Déclaration Agence Régionale de Santé	OUI

D'autre part, ce service s'assure aussi de la compliance des services de l'entreprise sur le terrain, les visiteurs médicaux et les experts scientifiques doivent être en adéquation avec la charte mais aussi avec les standards de la maison mère. Si la Charte ne spécifie pas dans quel type d'établissement peuvent être hébergés les professionnels de santé pendant les congrès, les préceptes de la maison mère de Takeda indiquent une limite à ne pas dépasser dans le standing des établissements d'hébergement.

Enfin, le service DMOS s'assure que les visiteurs médicaux délivrent aux professionnels de santé un discours qui respecte le bon usage du médicament. Il

n'est pas question de vanter les effets secondaires d'un médicament à des fins thérapeutiques. Seul l'expert scientifique de l'entreprise peut évoquer l'effet du médicament hors AMM, mais sans en faire la promotion.

On voit donc que par ses activités d'encadrement de publication et de vérification le service DMOS est le garant de la déontologie du laboratoire.

### *c. L'assurance qualité*

Le service Assurance Qualité s'assure que les activités pharmaceutiques de l'entreprise sont en conformité avec les textes réglementaires en vigueur. Il s'agit notamment des Bonnes Pratiques (BPF, BPD,...) ainsi que du Code de la Santé Publique et la Charte de l'Information Promotionnelle. Il est garant devant la direction que l'organisation, les procédures ou les règles qui assurent la qualité sont rigoureusement appliquées [29].

Il assure donc :

- La mise en place et le suivi du système de management de la qualité de l'entreprise :
  - o suivi pharmaceutique des lots distribués en France,
  - o traitement des réclamations pharmaceutiques avec transmission pour investigation aux sites de production,
  - o gestion administrative des rappels de lot,
  - o suivi de la qualité des activités de stockage et de distribution des médicaments,
  - o suivi des activités des usines de fabrication,
  - o audits internes (de la structure France ou du Corporate) et externes (des sous-traitants),
  - o maintenance et amélioration de la formalisation des processus de l'entreprise...),
- le pilotage et la mise en conformité de l'entreprise aux exigences de la Charte de l'Information Promotionnelle,

- la coordination des actions visant à l'amélioration continue des processus de l'entreprise,
- la mise en place de la Politique Qualité du groupe,
- la coordination avec la cellule de crise afin d'élaborer et valider les actions dans le cadre de la gestion de crise,
- la formation des collaborateurs au SMQ, à la Charte de l'Information Promotionnelle et à la gestion des réclamations.

C'est ce service qui est en charge de la certification à la Charte de l'Information Promotionnelle et de la rédaction du Manuel Qualité.

#### *d. La pharmacovigilance*

Le service de Pharmacovigilance a la charge de gérer et de documenter les effets et événements indésirables liés à l'utilisation des médicaments commercialisés ou en développement sur le territoire français. Ses actions concernent la saisie des données, l'évaluation des dossiers et enfin la déclaration aux autorités de santé.

Le traitement des cas de Pharmacovigilance sont transmis via la plateforme de l'agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) pour la PV : Eudravigilance.

En outre, le service Pharmacovigilance s'assure:

- de la conformité de l'entreprise aux référentiels français et européens de Pharmacovigilance (réglementation, Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance) ainsi qu'aux procédures locales et aux procédures du groupe,
- des missions d'évaluation et de gestion des risques liés à l'utilisation des médicaments commercialisés en France (analyse du rapport bénéfice/risque) dans un but de prévention et/ou de minimisation des risques,
- de promouvoir le bon usage du médicament.

Les effets indésirables à grande échelle des médicaments sont détectés par la pharmacovigilance.

### *e. Le département médical*

Le département médical comprend des experts scientifiques, des médecins et des pharmaciens, chargés de répondre de manière scientifique aux questions des professionnels de santé prescripteurs des spécialités que l'entreprise commercialise.

En aucun cas, ce département ne doit faire de promotion des médicaments.

Il est également en charge des activités d'essais cliniques dont le promoteur est Takeda France, avec notamment la déclaration, la synthèse et l'analyse des cas de pharmacovigilance survenus lors des essais. Il interagit avec le service de pharmacovigilance.

### *f. Promotion des médicaments*

L'activité de promotion des médicaments est assurée par trois « Business Units » (comprendre « services ») regroupés par aire thérapeutique. Ces services comprennent des visiteurs médicaux de Takeda France qui sont chargés de faire la promotion des produits sur toute la France et sont répartis par zone géographique.

Les visiteurs médicaux chargés de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments, doivent posséder des connaissances scientifiques suffisantes [30].

Ils doivent obligatoirement :

- être titulaire du diplôme de visiteur médical
- avoir suivi une formation initiale interne propre aux produits qu'ils proposent,
- être formés annuellement sur les spécialités dont ils assurent la promotion. Un rappel de formation est effectué pour toute nouvelle indication thérapeutique ou nouvelle spécialité promue [11].

Le contenu des formations initiale et continue est validé par le service des Affaires Réglementaires sous la délégation du Pharmacien Responsable et suivi par le Service Qualité.

Ces Business units sont soumises aux règles de la Charte de la Visite Médicale et doivent donc agir en étroite collaboration avec le service DMOS/transparence, afin de réguler leur activité.

### *g. La production*

Un établissement pharmaceutique exploitant, de par sa définition, ne produit pas directement ses spécialités. Cette activité est déléguée à des sites fabricants. Cependant l'entreprise Takeda exerce un suivi rigoureux de la maîtrise de la production de ses spécialités. Des contrats extrêmement précis sont établis avec ses fabricants. Ils sont tenus de transmettre régulièrement les revues qualité produit au site exploitant. Celles-ci sont composées notamment :

- d'une revue des matières premières et des articles de conditionnement utilisés,
- d'une revue des contrôles en cours de fabrication et de leurs résultats,
- d'une revue de tous les lots non conformes et des investigations correspondantes,
- d'une revue des déviations et non conformités apparues durant la production, une revue de tous les changements apparus sur les procédés de fabrication ou les méthodes d'analyse,
- d'une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché,
- d'une revue des programmes de stabilité des produits,
- d'une revue des réclamations, des statuts de qualification des équipements.

Les produits fabriqués sont identifiés par un numéro de lot et une date de péremption inscrits sur le conditionnement secondaire et sur le conditionnement primaire. Le numéro de lot et la date de péremption sont reportés sur chaque document qui concerne le produit (certificat de conformité, fiche de contrôle des échantillons, revues annuelles produit...).

## *h. La distribution des médicaments*

L'activité de stockage et de distribution est assurée par un dépositaire.

Les différents sites de production envoient directement leurs spécialités au dépositaire. C'est lui qui assure l'approvisionnement des distributeurs en gros, des établissements hospitaliers et des officines.

Le laboratoire est responsable du transport des médicaments qu'il commercialise à partir du site dépositaire et jusqu'à son arrivée à l'hôpital ou chez le distributeur en gros.

Des contrats sont établis entre l'établissement exploitant et le distributeur afin de déterminer les responsabilités qui incombent à chacun.

## 2. Organisation du système Qualité Pharmaceutique d'un site exploitant

En tant que site exploitant français, Takeda France prend en compte les directives qualité telles que les Bonnes Pratiques et l'ICH Q10, mais en tant que filiale, l'entreprise doit aussi respecter les exigences de la maison mère. Son système qualité sera donc une synthèse entre ces exigences et la réglementation française. Il est illustré grâce à son système documentaire et un système d'amélioration de la qualité est mis en place.

### *a. Influence d'un Corporate sur une filiale*

Takeda est une entreprise japonaise basée à Osaka. Takeda Osaka est le siège de pilotage de la stratégie de recherche et développement du laboratoire. C'est elle la maison mère ou Corporate qui prend les décisions mondiales. Elle possède des filiales partout à travers le monde et la zone Europe est pilotée par Takeda Europe basée à Zurich en Suisse. Takeda France dépend directement de Takeda Europe. On voit donc que Takeda France est placée sous l'influence de 2 entités : le

corporate et Takeda Europe, mais étant implanté en France, elle est aussi soumise à la loi française.

Le système qualité de Takeda France est donc influencé par trois sources telles que décrites dans la figure 6.

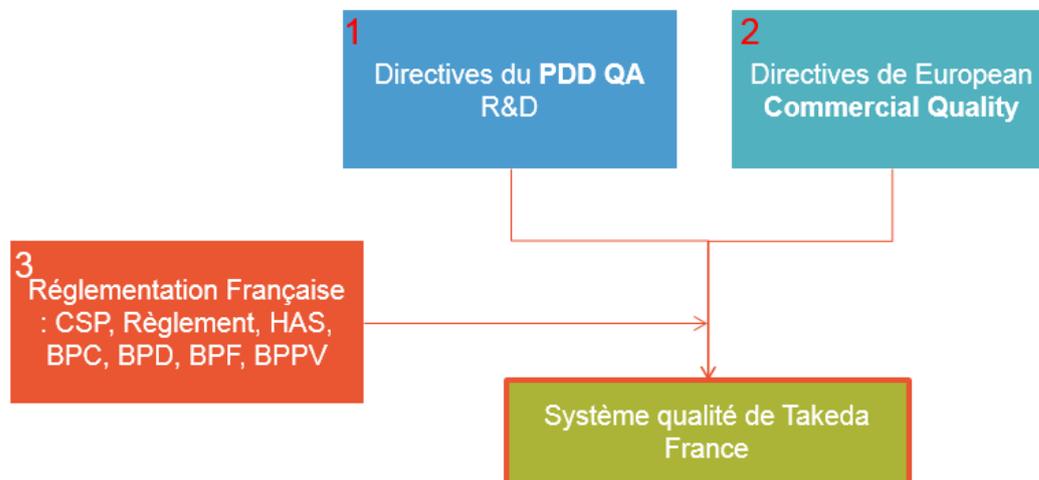


Figure 6 : Influences du système qualité de Takeda France

### b. Système documentaire

Le système qualité de Takeda France doit donc avoir son propre système documentaire prenant en compte les normes du Corporate, de la filiale Europe et de la France. Le système documentaire est scindé en deux : les documents internes et les documents externes

Les documents internes du système qualité peuvent être représentés sous la forme d'une pyramide telle qu'illustrée dans la figure 7. Ils comprennent :

- Le manuel qualité : il donne les grandes orientations de la politique qualité et de ses objectifs.
- Les procédures : elles décrivent les différents processus de l'entreprise et les moyens alloués à la réalisation de ceux-ci, ainsi que les responsabilités des différents acteurs et leurs articulations les uns par rapport aux autres.
- Les instructions : elles définissent des modes opératoires qui concernent le détail des activités techniques ou administratives, elles décrivent une façon de faire.

- Les documents référencés : ce sont des trames d'enregistrement pour les opérations pharmaceutiques, des fiches de fonction, des arbres documentaires ou des listes d'informations liées aux produits (spécifications, listes des AMM autorisées...)
- Les formulaires : ce sont des enregistrements qualité, effectués tout au long des processus et qui permettent de s'assurer de l'efficacité du système qualité. Ces enregistrements permettent par exemple de démontrer ou d'attester que toutes les étapes d'un processus ont bien été effectuées. Ils ont une fonction de traçabilité.

L'ensemble de ces documents est géré grâce à un logiciel de gestion électronique documentaire, logiciel informatique validé, auquel tous les employés du laboratoire ont facilement accès.

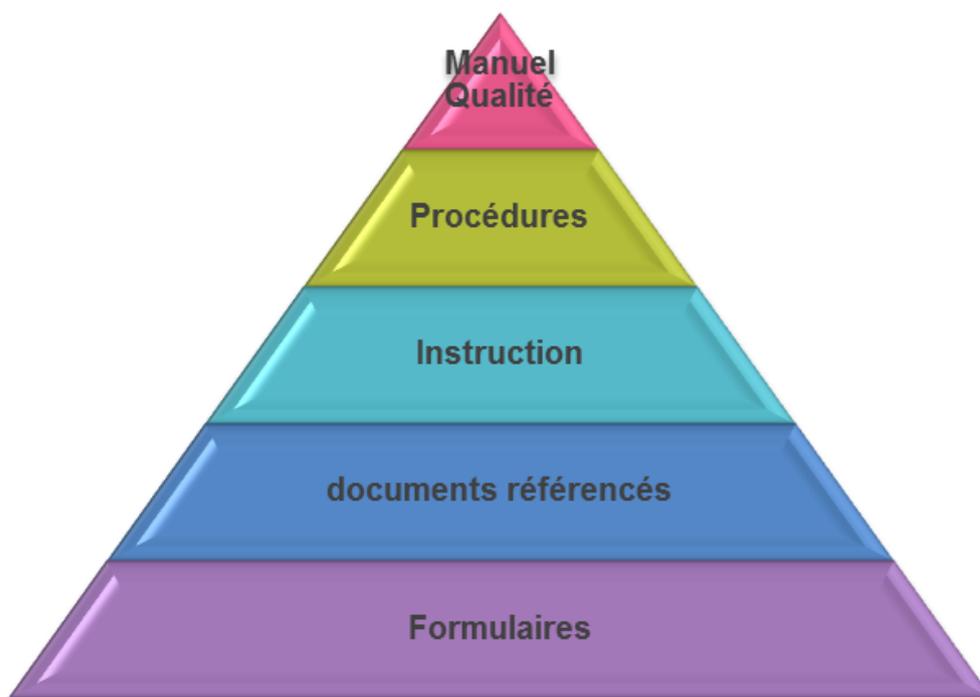


Figure 7 : Pyramide documentaire du système documentaire interne de Takeda France

#### Documents externes :

Ce sont les contrats et cahiers des charges avec les sous-traitants qui influent sur l'activité pharmaceutique. Ils sont gérés dans le service qualité. Ils peuvent apparaître dans les documents référencés.

### *c. Système d'amélioration de la qualité*

Comme préconisé par l'ICH Q10, le système qualité ne peut être figé, il doit s'inscrire dans un processus d'amélioration continue. Il s'agit, à l'aide de différents outils décrits ci-après de tisser autour de toutes les activités pharmaceutiques de l'entreprise un maillage afin de prévenir et traiter tout écart.

Ces outils vont permettent de surveiller la bonne application du système qualité en mesurant et évaluant les écarts éventuels.

#### **Les formations**

Afin de s'assurer que tous les collaborateurs sont formés à leurs métiers et aux activités à responsabilité pharmaceutique avec lesquelles ils peuvent interagir (Pharmacovigilance, charte de l'information médicale, système qualité de l'entreprise...), le service de formation veille, en collaboration avec le service qualité, à attribuer les formations aux personnes concernées. Ceci doit se faire dès l'arrivée d'un collaborateur à son poste mais également de manière continue ; des rappels sont effectués par le service formation régulièrement.

Les formations effectuées par les collaborateurs sont enregistrées et suivies afin de vérifier que toutes les personnes concernées ont reçu la formation appropriée à leur fonction.

#### **L'émission de non-conformités**

Lorsqu'un écart par rapport à une procédure, une réglementation ou une norme est constaté par un collaborateur, une fiche de non-conformité/déviaton est émise par le service qualité. Une investigation sur les causes de cet écart est lancée. Elle est pilotée par l'assurance qualité. Si cet écart est récurrent, une action préventive doit être mise en place afin de prévenir cet écart.

Des indicateurs pour les non-conformités sont mis en place et un suivi régulier est assuré.

Exemple : Si le service DMOS constate qu'un avantage a été alloué à un professionnel de santé avant l'accord préalable des instances ordinales, il en informe le service qualité qui émet une fiche de non-conformité et lance une investigation afin de déterminer le dysfonctionnement.

## CAPA

Suite à l'émission de non-conformité, une CAPA (« Corrective Action Preventive action » ou action corrective ou préventive) est ouverte et permet de traiter l'écart afin d'en éviter le renouvellement. Dans l'exemple évoqué ci-dessus, l'action corrective consistera à faire une régularisation auprès des instances ordinales et un rappel des pratiques auprès du visiteur médical. Une action préventive peut être mise en place s'il y a récurrence et peut consister en fonction de la cause en un rappel des principes de la charte sous la forme d'une nouvelle formation.

Il existe deux types de CAPA :

- les CAPA : action corrective ou préventive. Elles font souvent suite à un dysfonctionnement dans l'entreprise, elles sont mises en place notamment lorsqu'une procédure n'a pas été correctement suivie.
- les plans d'action CAPA suite à audit : ils sont ouverts suite aux audits internes et externes, comme par exemple lors des inspections ANSM ou encore suite aux audits par des organismes certificateurs. Elles permettent un suivi des actions mises en place suite à l'audit.

Toute action corrective et/ou préventive contribue à l'amélioration du système qualité de l'entreprise ainsi qu'à la maîtrise des activités par les différents intervenants.

## Les réclamations produit

Les réclamations qualité peuvent être détectées par différents canaux :

- un professionnel de santé, un patient ou un distributeur lors de l'utilisation ou de la manipulation du produit peut être amené à repérer un éventuel défaut,
- un collaborateur du laboratoire au cours de l'exercice de sa fonction peut être en contact avec un éventuel plaignant. Par exemple, lors d'une opération d'information promotionnelle, un visiteur médical peut être informé par un médecin d'un dysfonctionnement du médicament, et dans ce cas le visiteur médical doit savoir comment transmettre ce cas au service assurance qualité et/ou Pharmacovigilance.
- Certains professionnels ou patients transmettent directement leur réclamation qualité à ANSM via une fiche de signalement d'un défaut qualité sur un médicament. Dans ce cas l'agence retransmet la fiche au laboratoire, la réclamation sera alors traitée par le service qualité.

Les réclamations doivent être enregistrées et suivies. Le site exploitant est dans l'obligation de transmettre ces réclamations au fabricant concerné. C'est une exigence des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Les réclamations sur les produits commercialisés en France sont enregistrées par le service qualité qui met en place des indicateurs de suivi.

Suite au recueil de la réclamation qualité, une investigation concernant les produits défectueux est demandée au site fabricant, l'échantillon en cause est transmis. Enfin après retour de l'usine, une réponse au plaignant est effectuée.

Une réconciliation entre les cas de Pharmacovigilance et les réclamations qualité est effectuée chaque mois.

Extrait des BPF, version 2017 traitant des réclamations pharmaceutiques [12] :

« *Tout fabricant doit mettre en œuvre un **système d'enregistrement et de traitement des réclamations** ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un **défait de fabrication** doit être **enregistrée et étudiée** par le fabricant. Toute réclamation ou autre information concernant un médicament*

*supposé défectueux doit être examinée soigneusement selon des procédures écrites. Pour parer à toute éventualité, un système de rappel des médicaments doit être organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être.» [7].*

### Les indicateurs de qualité

Des indicateurs traduisant la mise en place du système qualité sont suivis afin d'évaluer l'activité de l'entreprise. Par exemple le temps de traitement des réclamations qualité est évalué trimestriellement. Chaque année, une moyenne est effectuée et les objectifs de temps de traitement peuvent être réévalués.

Les indicateurs sont sous le contrôle de l'assurance qualité et font l'objet d'une revue régulière.

Ils sont notamment présentés lors des réunions d'équipe et à l'occasion de la revue qualité.

### Revue qualité

Une fois par an, une revue qualité est présentée au comité de direction par le responsable qualité afin d'exposer un bilan du SMQ. Cette revue présente notamment le bilan des réclamations sur une année (en 2016, environ 300 sur tous les lots commercialisés), et permet de mettre en évidence une répétabilité d'un dysfonctionnement et de prendre les mesures préventives.

Le comité de direction établit des objectifs qualité à atteindre en fonction des priorités du laboratoire en termes de qualité.

Cette revue qualité fait partie de l'engagement de la direction pour le système de qualité pharmaceutique mis en place dans l'entreprise.

## B. Comparaison d'un manuel qualité au sein de différents types de sites pharmaceutiques : exploitant, fabricant, distributeur

Afin de bien définir la spécificité d'un manuel qualité sur un site exploitant, il est important de comprendre la différence entre les différents types d'entreprises pharmaceutiques. En France trois types principaux se côtoient. Ils seront présentés ci-après dans l'ordre hiérarchique qui les unit. Le manuel qualité d'une entreprise est directement lié à ses activités pharmaceutiques.

Une fois les phases de recherche et développement achevées, pour qu'un médicament soit fabriqué puis distribué, un certain nombre d'étapes restent à réaliser : autorisation de mise sur le marché, promotion du médicament, mise en place d'un système de pharmacovigilance... Toutes ces étapes sont réalisées au sein du site exploitant, c'est donc lui le donneur d'ordres par rapport aux autres sites.

### 1. Site exploitant

#### *a. Définition*

De par sa définition dans le Code de la Santé Publique, le site exploitant ne produit pas lui-même ses médicaments. Pour la fabrication, il fait appel soit à une usine du groupe soit à un manufacturier. Le site exploitant s'occupe de la promotion, de la vente, du suivi (pharmacovigilance, qualité, information médicale), du stockage et de la distribution de ses spécialités commercialisées sur le territoire français [2].

Le manuel qualité du site exploitant doit donc montrer qu'il maîtrise ces activités

#### *b. Activités à responsabilité pharmaceutique du site exploitant :*

- Vérification des mentions légales portées sur l'étui et sur les notices.
- Une fois les certificats de conformité reçus, le lot peut être libéré par l'Assurance Qualité et distribué par le service logistique.
- Stockage : il s'effectue chez un dépositaire qui n'est pas propriétaire du lot, mais prête ses locaux avant la distribution.

- Distribution et transport : Ces étapes sont sous-traitées, ce sont des activités non réalisées par le site exploitant mais managées par lui.
- Vente aux clients : hôpitaux, pharmacies et/ou distributeurs en gros.
- Suivi / rappel de lot : le site exploitant conserve un échantillon de chaque lot distribué, c'est l'échantillothèque, afin d'assurer la traçabilité de ses produits en cas de problème.
- Pharmacovigilance : Il doit veiller à recueillir tous les effets indésirables de ses spécialités commercialisées.
- Essais cliniques : suivi des lots en étape d'essai clinique.
- Réclamations : Il a la responsabilité de recueillir les réclamations qualité sur ses produits. Directement en contact avec le plaignant, il se charge de transmettre ces réclamations au site fabricant, et veille à la qualité de l'investigation de celui-ci.
- Information médicale par les experts scientifiques à destination des professionnels de santé.
- Respect du bon usage du médicament : lors de l'activité de promotion, il veille au respect de la Charte de la visite médicale en termes d'information délivrée lors des contacts avec les professionnels de santé.

## 2. Site de production

### a. Définition

L'activité de production est définie selon les BPF comme « *Toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de ré étiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés.* » [12].

Cela sous-entend donc que le manuel qualité d'un site de production doit tendre à démontrer qu'il est capable de permettre la réalisation de toutes ces opérations en garantissant la sécurité du produit pour le patient.

Le manuel qualité d'un site de production pharmaceutique devra donc mettre en évidence son système de management de la qualité et cela à propos des processus de contrôle qualité, de production et de stockage.

#### *b. Les activités à responsabilité pharmaceutique du site de production*

- Approvisionnement en substance active / libération : les fournisseurs doivent être agréés, l'origine des matières premières doit être vérifiée, et à leur réception celles-ci sont contrôlées, puis font l'objet d'une libération.
- Achat de matériel de conditionnement / libération : les articles de conditionnement doivent provenir de fournisseurs agréés et à réception ils doivent faire l'objet d'une libération après leur contrôle.
- Fabrication : Le fabricant s'assure que les opérations de production sont conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication.
- Contrôle qualité des opérations de fabrication.
- Libération des lots fabriqués sous la responsabilité du pharmacien responsable.
- Stockage des matières premières, des produits intermédiaires et les produits finis avant la distribution.
- Distribution et transport : cette activité peut être sous-traitée mais reste sous la responsabilité du site fabricant.
- Vente aux clients : hôpitaux et officines.
- Suivi / rappel de lots : en cas de rappel de lot le fabricant doit investiguer sur le processus de fabrication qui est à l'origine du produits défectueux.
- Fabrication des produits pour essais cliniques.
- Réclamations : dès lors qu'une réclamation d'un client est réceptionnée sur le site exploitant, une investigation doit être menée sur les processus de fabrication.

### 3. Distributeur en gros

#### a. Définition

Les distributeurs achètent les spécialités aux laboratoires. Ils sont propriétaires des stocks et ont donc la responsabilité de leur conservation et transport jusqu'à leur livraison aux officines et hôpitaux.

Le CSP le définit de la manière suivante : « *Distributeur en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments, l'entreprise se livrant à l'achat et au stockage de produits, objets, articles, générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés aux 2° et 3° de l'article L. 4211-1 ou de produits officinaux divisés mentionnés au 4° de l'article L. 5121-1, en vue de leur distribution en gros et en l'état* » [2].

#### b. Activités à responsabilité pharmaceutique du distributeur

- Stockage des spécialités achetées avant leur distribution aux établissements de santé dans le respect des conditions de conservations des produits.
- Distribution et transport : opération de transport vers les établissements de santé et officines dans le respect des conditions de conservations des produits.
- Vente aux clients, établissements de santé ou officines.
- Recueil et transmission des réclamations : le distributeur en gros doit être en mesure de recueillir les réclamations pharmaceutiques car il est en contact direct avec les officines et les hôpitaux. Il a pour obligation de les transmettre au laboratoire qui les exploite.

### 4. Similitudes et différences

Si d'une manière générale, les sites pharmaceutiques suivent la même réglementation, leurs systèmes documentaires seront différents car leurs activités le sont.

En particulier, le manuel qualité d'un site fabricant ne comprendra pas de système d'application de la Charte.

Le tableau ci-dessous reprend l'ensemble des activités à responsabilité pharmaceutique et leur attribution par site.

Les trois types d'établissement présentés ci-après sont soumis à une autorisation d'ouverture spécifique à chacun d'eux. Si l'autorisation d'ouverture de l'ANSM les distingue bien les uns des autres, il peut arriver cependant qu'une entreprise cumule deux ou trois statuts en étant titulaire des autorisations requises. Cela implique pour le manuel qualité qu'il fasse le lien entre les différentes activités et qu'il montre qu'elles sont maîtrisées.

Tableau 2 : Liste des activités à responsabilités pharmaceutiques et imputabilité

Activité pharmaceutique	Site de production	Exploitant	Distributeur en gros
Achat de substance active / libération	X		
Achat de matériel de conditionnement / libération	X		
Validation des Articles De Conditionnement		X	
Fabrication	X		
Contrôle qualité	X		
Libération de lots	X	Libération administrative	
Stockage	X	X	X
Distribution et transport	X	X	X
Vente au client	X	X	X
Suivi / rappel de lot	X	X	
Pharmacovigilance		X	
Information médicale		X	
Activité de promotion		X	
Réclamations	X	X	X
Dépôt des dossiers d'AMM/ gestion des variations réglementaires		X	
Production des produits pour essais cliniques	X		
Mise en place et suivi des essais cliniques		X	

L'achat des matières premières et la libération de celles-ci est de la responsabilité du fabricant.

Le site de production doit vérifier l'origine des matières premières, les analyser, s'assurer qu'elles sont de qualité suffisante et prévoir une mise en quarantaine si nécessaire, son manuel qualité doit donc décrire toutes les procédures adéquates pour que ces opérations soient maîtrisées.

Le site exploitant et le distributeur n'interviennent pas dans la production donc leurs manuels qualité ne comporteront pas de processus de fabrication.

En termes de conditionnement, bien que le fabricant en ait pratiquement l'entière responsabilité, l'exploitant valide le contenu de la maquette.

Ainsi, alors que le MQ du fabricant s'attachera à décrire la maîtrise du processus de conditionnement, le MQ de l'exploitant devra montrer que la validation de ceux-ci est maîtrisée. Aussi bien dans l'un que dans l'autre, on retrouvera les moyens de maîtriser les versions des articles de conditionnement.

La libération des lots par le Pharmacien Responsable est une activité présente sur les deux types de site, en revanche alors que l'exploitant se charge d'une libération « administrative » (vérification du certificat d'analyse, des mentions légales sur les conditionnements), le site de fabrication, quant à lui se charge d'une revue de l'ensemble du dossier de lot (matières premières, processus de production, contrôle qualité...) avant de libérer le lot sur le marché français.

Donc le MQ du fabricant devra montrer présenter son processus de libération de lots, celui devra mettre en évidence sa revue administrative.

Le stockage, le transport et la distribution et vente au client : le site exploitant comme le site de production sont amenés être responsables d'une partie du transport des médicaments qu'ils expédient. Le distributeur est responsable de la distribution de ses produits, et cela du départ de son site de stockage jusqu'à l'arrivée chez le client. Il doit s'assurer que les conditions de transport respectent les BPD.

Les trois types de site partageront le même thème transport au sein de leurs MQ.

Suivi des lots / rappel de lots : que ce soit l'exploitant ou le fabricant qui est le titulaire de l'AMM, le titulaire doit être moteur sur la décision d'un rappel de lot, les deux sites doivent travailler ensemble afin d'assurer le bon déroulement du rappel.

Seul les MQ du fabricant et de l'exploitant devront faire figurer un processus de rappel de lot. Le distributeur n'étant pas donneur d'ordre il doit faire figurer son processus de mise en quarantaine des lots rappelés

La pharmacovigilance et l'information médicale sont des activités essentiellement gérées par le site exploitant. Seul le MQ de l'exploitant le fera figurer dans ses processus de surveillance.

Activité de promotion : l'activité de promotion des médicaments est exclusivement réservée au site exploitant. Le système qualité de l'exploitant doit donc inclure un système qualité qui soit capable d'assurer le bon respect de la Charte de l'information promotionnelle, ces dispositions doivent être explicitées dans le manuel qualité.

La gestion des réclamations est une activité sous la responsabilité de l'exploitant qui se charge du recueil, du suivi et de la transmission au site de production. Le producteur se charge de l'investigation sur la partie fabrication. Le distributeur peut être amené à traiter des réclamations sur les conditions de transport. Chacun des MQ inclura une partie traitement des réclamations.

Le site de fabrication est en charge de la rédaction des parties techniques du dossier d'AMM. Le dépôt et la gérance des dossiers d'AMM et des variations réglementaires auprès des autorités de santé sont effectués par le site exploitant. La gestion réglementaire sera donc présentée dans le Manuel Qualité de l'exploitant.

Les essais cliniques : la fabrication des produits pour essais cliniques est soumise aux mêmes règles que la fabrication des spécialités mais avec un contrôle renforcé et devra donc faire l'objet d'un processus dans le MQ des fabricants le cas échéant. La gestion des essais cliniques coté rédaction des protocoles, suivi des consentements des patients et résultats cliniques... est géré par le site exploitant.

## 5. En conclusion

Le site de production devra faire apparaître dans son Manuel Qualité toutes les installations inhérentes à la production des spécialités (équipement de production, installations) ainsi que les plans de qualification et validation de tous les processus de production et de contrôle. L'exploitant n'intervient que très peu au niveau de la production, il est moteur sur les activités post-production, il se charge d'une libération « administrative », du respect de la charte de l'information promotionnelle, des activités de pharmacovigilance et de l'information médicale. Le distributeur s'assure des bonnes conditions de transport des médicaments.

### III. Mise en place d'un manuel qualité sur un site pharmaceutique exploitant

Cette nouvelle partie abordera le sujet de la rédaction d'un manuel qualité pour Takeda France. Après la présentation du contexte et des attentes de l'entreprise envers le manuel qualité, la rédaction de celui-ci sera décrite dans une troisième partie.

Les prescriptions réglementaires sur la rédaction du MQ restent très générales et si les documents sont denses, chaque entreprise conserve une marge de manœuvre sur son contenu et sa forme.

#### A. Le manuel qualité : Contexte et attentes de l'entreprise

##### 1. Contexte

Le site pharmaceutique décrit dans cette thèse est un site exploitant, filiale d'une entreprise japonaise, Takeda. Il compte près de 31 000 collaborateurs à travers le monde.

La maison mère ou « corporate » est basée au Japon. C'est dans ce pays que se trouve la direction générale de Takeda.

Le site exploitant Takeda pour la France se situe à la Défense en région Parisienne. Il comprend environ 180 collaborateurs.

Takeda France a choisi de renouveler son système documentaire et notamment son manuel qualité en prenant en compte les nouvelles directives du référentiel de la Charte de 2014. C'est l'occasion de réconcilier la Charte, les BPF, l'ICH Q10 ainsi que les procédures corporate.

La première étape reposera sur le rassemblement de tous les textes réglementaires opposables, ainsi que ceux du corporate ; la seconde étape sera consacrée au

recueil des informations sur le terrain, c'est une phase pratique qui peut se révéler assez longue car il faut entrer en contact avec tous les personnels concernés. La troisième étape sera celle de la rédaction, il s'agit d'établir une synthèse entre les exigences des textes et les informations recueillies dans l'entreprise. L'étape suivante sera celle de la relecture et de la validation par le responsable qualité, le Pharmacien Responsable et le dirigeant du laboratoire le mode de diffusion sera alors choisi. Enfin, la dernière étape sera celle de la diffusion du manuel auprès de l'ensemble des collaborateurs de l'entreprise.

## 2. Bénéfices attendus de la mise en place d'un manuel qualité

Takeda France souhaitait mettre en place un nouveau manuel qualité afin d'explicitier le système de management de la qualité au sein de l'entreprise et mettre à disposition de tous ses collaborateurs une information complète, unique et obligatoire en matière de qualité. Ce manuel est le texte de référence interne et chaque collaborateur doit y adhérer.

Mais l'entreprise souhaitait également que le manuel qualité soit un véritable outil de communication externe immédiatement disponible lors d'un audit ou d'une inspection de l'ANSM, et bien entendu lors de la certification à la Charte.

Ainsi, ce document, qui matérialise la politique qualité de l'entreprise, signé conjointement par le PDG et le Pharmacien Responsable, c'est-à-dire par les plus hautes fonctions de la société, outil de communication interne et externe, est bien le reflet de la volonté absolue de transparence de Takeda France [31].

### B. Rédaction d'un manuel qualité

Cette nouvelle partie traitera en premier lieu des prérequis à la rédaction, puis elle présentera les documents supports nécessaires et les méthodes utilisées pour décrire les points clés et enfin l'articulation du manuel qualité sera présentée

## 1. Prérequis à la rédaction

La tendance actuelle est d'aller vers un document véritablement plus opérationnel. En quelques pages, les points essentiels sont décrits. Il devient alors un outil de communication à part entière et est la vitrine de la politique qualité [32].

Avant la rédaction du manuel qualité, il faut garder en tête que ce document doit être lu de tous les collaborateurs, il sera la porte d'entrée des nouveaux arrivants sur la qualité, mais il doit également présenter l'entreprise aux intervenants externes. Pour cela il doit être concis, sa lecture doit être facile, il doit référer aux procédures de l'entreprise sans les paraphraser. Les processus du laboratoire étant décrits dans les procédures, ils ne figureront pas en détail dans le manuel qualité. Afin de faciliter sa lecture, il ne doit pas excéder une quarantaine de page et doit être agrémenté de schémas. L'attractivité du manuel qualité est un élément clé du succès de l'application de la politique qualité.

Il faut éviter d'inclure des éléments évolutifs tels que des noms de personnes, préférer plutôt des noms de services ou de poste, plus pérennes dans l'entreprise et non soumis aux diverses réorganisations [33].

Il est important d'inclure un chapitre comportant l'historique de chaque modification, la date et le nom de la personne l'ayant réalisée. De même inclure un en-tête avec le nom de la société, le titre du document, sa version et la pagination facilite la lecture.

## 2. Matériel

### *a. Les procédures*

L'ensemble des procédures gérant les activités pharmaceutiques sont une aide précieuse pour la rédaction du manuel qualité. En effet, elles permettent de donner une vision claire de l'activité et montrent les interactions des services entre eux.

Il convient, dans chaque service de faire l'inventaire des divers types de documents existants (procédures, modes opératoires et formulaires) pouvant avoir une incidence sur la qualité et d'analyser leur articulation [33].

Le manuel qualité faisant partie intégrante du système documentaire de Takeda France, il devra répondre aux règles de typologie de la filiale. Il devra notamment être versionné, comporter un paragraphe d'historique des modifications et être renouvelé au moins tous les deux ans. Ces règles peuvent être retrouvées dans la procédure générale de gestion documentaire communiquée par la maison mère.

### *b. Etat des lieux des établissements pharmaceutiques*

Le manuel qualité n'est pas un document ex nihilo. Outre le système documentaire en place, le document ayant servi de base à sa rédaction est l'état des lieux des établissements pharmaceutiques. Ce dernier est issu d'une procédure obligatoire de l'ANSM renouvelée chaque année par les laboratoires possédant une autorisation d'ouverture. Il se présente comme un bilan de l'année écoulée et décrit l'activité du laboratoire au moment de sa rédaction. Il résume les spécialités exploitées, les formations, les procédures et les effectifs alloués aux activités pharmaceutiques pendant l'année civile passée. Il présente également les éventuels rappels de lots et ruptures de stock survenus au cours de l'année. Enfin, dans ce document, le laboratoire doit expliciter la fonction et le nom de l'ensemble de ses sous-traitants et fabricants intervenant dans les activités pharmaceutiques. C'est un document essentiel, car il représente une photographie de l'entreprise à l'instant T.

### *c. Politique locale*

Takeda France a une volonté de renouveler sa politique qualité afin qu'elle adhère à la Charte de l'information promotionnelle, mais aussi dans le but de la renforcer et d'y faire se rallier l'ensemble des collaborateurs. C'est une synthèse de la conformité aux référentiels applicables.

#### *d. Réglementation et directives françaises*

Pour la rédaction du Manuel Qualité, l'ensemble de la réglementation française inhérente au Manuel Qualité et au système de qualité pharmaceutique, a été utilisée et appliquée.

L'ICH Q10 reprenant les points des Bonnes Pratiques de Fabrication en les détaillant, la rédaction du manuel qualité se basera sur ce texte car bien que non opposable, l'application de l'ICH Q10 est fortement conseillée.

L'OMS a publié un modèle de manuel qualité et un guide pour l'établissement d'un manuel qualité pour les laboratoires d'analyse, le plan de celui-ci peut être repris et adapté à un site pharmaceutique exploitant [34].

Le manuel qualité, selon le système qualité pharmaceutique de l'ICH Q10 intégré aux BPF, doit donc comprendre :

- Une **politique qualité**, qui explicitera l'implication de la direction dans la mise en place du système qualité. Elle devra répondre également aux exigences de la Charte de l'information promotionnelle,
- Un **domaine d'application**, qui s'appliquera uniquement aux spécialités commercialisées et non à l'ensemble du cycle de développement du médicament comme préconisé dans l'ICH Q10. En effet, il est question ici d'une filiale française exploitante ; les étapes de développement pharmaceutique sont gérées à une échelle plus globale par la maison mère. Par ailleurs, les services impliqués dans les activités à responsabilité pharmaceutiques doivent être identifiés,
- Une **identification des processus** du système qualité mis en place,
- Une description **des responsabilités** pharmaceutiques appliquées à l'entreprise.

#### *e. Documents Corporate*

Pour cette filiale d'un laboratoire pharmaceutique leader au niveau mondial, le Corporate établit des règles pour ses filiales, appelées LOC (pour Local Operational

Companies). Ces règles, sous forme de procédures Corporate sont transmises par différents canaux de communication aux Responsables Qualité des LOC. Elles reprennent globalement les textes internationaux qui régissent le système qualité pharmaceutique et le manuel qualité, en y ajoutant des directives spécifiques au laboratoire.

Dans ces guidelines, le corporate définit le manuel qualité comme un document qui décrit la politique qualité et le système de management de la qualité mis en place. Il mentionne qu'un glossaire explicitant tous les termes utilisés pour définir le SMQ doit être inclus en annexe du MQ. Par ailleurs, l'entreprise a défini un délai de deux ans à l'issue desquels tous les documents qualité doivent être revus. Le MQ devra donc être revu au moins tous les deux ans.

Le MQ doit être approuvé à minima par le « general manager of division head of division QA », ce rôle est tenu chez Takeda France par le Pharmacien Responsable et le directeur du Département Pharmaceutique.

Selon la procédure de management du système qualité documentaire Corporate, le Manuel Qualité d'une filiale doit comprendre :

- Une description de la filiale : adresse, marché, activité, produits,
- Une description des activités et des processus, processus critiques et missions locales (si applicables),
- Une description du système qualité mis en place avec notamment : le système documentaire, les audits et inspections, et le plan d'amélioration de la qualité,
- Une présentation des partenaires externes : sous-traitants, leurs statuts, les contrats et les produits concernés,
- Une présentation des installations et équipements de la filiale, par exemple les systèmes informatisés ayant un impact sur les activités pharmaceutiques et leurs plans de validation,
- Une liste des produits commercialisés par la filiale,
- La présentation des indicateurs clés de performance suivis au sein de la filiale, par exemple le temps de traitement des réclamations,
- Les rapports mensuels et annuels transmis au Corporate.

### 3. Méthodes

L'ensemble du manuel qualité s'articulera autour des quatre points de l'ICH en y intégrant les exigences de la Charte et des Bonnes Pratiques.

Les éléments à identifier sont :

- La liste des procédures référencées, processus associés décrits dans les procédures,
- Le système de distribution et de fabrication,
- La liste des documents corporate associés,
- Le plan global des fonctions et organigrammes,
- La politique qualité,
- Le système d'amélioration de la qualité mis en place et le suivi de celui-ci.

#### *a. Généralités sur la méthode utilisée afin d'illustrer les 4 points de l'ICH Q10*

Le Brainstorming ou « remue-méninges » est l'une des techniques de créativité les plus connues. Elle est relativement facile à mettre en place et permet, en réponse à un problème clairement défini, de proposer des solutions originales [35].

C'est un travail de communication en groupe dont le but est de produire un maximum d'idées en un temps défini. Lors de ce travail, la quantité, la spontanéité et l'imagination sont privilégiées. Ce travail comporte trois étapes : la définition claire du problème, la production d'idées et l'exploitation des résultats.

En pratique, la séance se déroule en petit groupe (8 personnes maximum), un animateur est chargé de repréciser les 4 points de l'ICH à illustrer et de noter toutes les idées qui fusent. Lors de cette phase, il est important qu'aucun jugement ne soit émis afin de favoriser les associations d'idées et de libérer la pensée.

La deuxième phase consiste à trier, organiser toutes les idées émises. On peut s'aider alors d'un outil tel que le QQOQCCP (Quoi? Qui? Où? Quand? Comment? Combien ? Pourquoi?)

On attribue ainsi à chaque point de l'ICH les idées validées qui lui correspondent et on parvient de cette façon à faire ressortir tous les points essentiels qui figureront dans le manuel : politique qualité, organisation, processus...

### *b. Premier point de l'ICH Q10 : La politique qualité*

Le manuel qualité doit mettre en évidence le consensus entre les dirigeants de l'entreprise, le pharmacien responsable et le responsable qualité. L'engagement de la direction est matérialisé par le fait que cette politique qualité est signée par les trois parties, le document figurant dans le manuel qualité. Cette volonté s'exprime au travers d'objectifs quantifiables (nombre de réclamations) ou qualifiables (obtention d'une certification). Dans son engagement la direction définit et confirme sa fonction de cerveau de l'entité vivante qu'elle dirige [36]. C'est sa validation de la mise en place d'un système qualité qui donne ainsi l'aval aux chefs de projets pour le déploiement du SMQ y compris la mise à disposition ou l'autorisation d'engager les ressources nécessaires [37].

Les exigences de la Charte en matière d'information promotionnelle ne sont applicables qu'à partir du moment où celles-ci sont intégrées dans la politique qualité globale de l'entreprise et que tous les collaborateurs y adhèrent. Le manuel qualité doit mettre en exergue cette compréhension par tous les collaborateurs et montrer qu'il existe des formations appropriées et des audits internes réguliers.

Les textes réglementaires sont cités et le rédacteur doit vérifier qu'il y a une cohérence totale entre ces derniers et la politique qualité locale, la politique de développement du corporate et le code de conduite à l'intention des collaborateurs. Il doit reprendre la politique existante du groupe publiée sur les réseaux de communication et dont les objectifs sont les suivants :

- « - *Mettre le patient au centre de nos activités*
- *Construire des relations de confiance avec nos partenaires*
- *Renforcer notre réputation*
- *Développer nos activités* » [38]

Le manuel qualité devra montrer que le développement des activités de l'entreprise ne se fera pas au détriment du patient.

La politique qualité sera revue régulièrement en fonction des différents objectifs fixés par la direction de l'entreprise. Cette révision fera l'objet également d'un changement de version du manuel qualité.

### *c. Deuxième point de l'ICH Q10 : Le domaine d'application du système qualité pharmaceutique*

Bien que l'ICHQ10 se définisse comme le système de management de la qualité appliqué au cycle de vie complet du médicament, sur le site exploitant Takeda France, le domaine d'application est plus réduit. En effet l'activité de développement et de transfert de technologie est réalisée par la maison mère et ne s'applique donc pas à la filiale. Ainsi la figure 8 ci-dessous issue de l'ICH10 met en évidence le domaine d'application de Takeda France.

Le manuel qualité de Takeda France se réduira donc aux activités de commercialisation et d'arrêt de commercialisation des spécialités, le cas échéant.

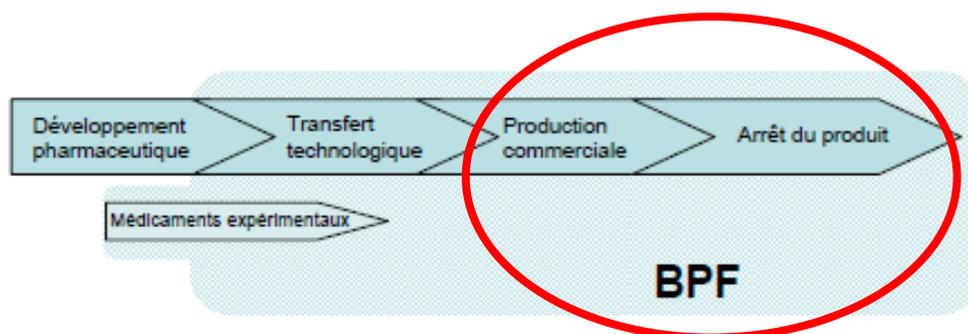


Figure 8 : Domaine d'application du système qualité pharmaceutique (ICH Q10) [17]

#### *d. Troisième point de l'ICH Q10 : L'identification des processus*

Définir le système qualité implique qu'il est nécessaire que chaque processus actif dans l'entreprise soit parfaitement identifié afin de prévenir les failles qu'il pourrait présenter. Dans ce but, le rédacteur mène une enquête auprès de chaque service afin de recueillir les informations nécessaires.

##### **Entretiens**

Afin d'obtenir un état des lieux des processus de chaque service, un entretien est réalisé avec le responsable. Le rédacteur définit ainsi le périmètre d'action de ce service sur les activités à responsabilité pharmaceutique.

Une différenciation entre les activités pharmaceutiques et les activités non-pharmaceutiques va être réalisée. A cet effet, une synthèse est réalisée à l'aide des fiches de poste de chacun.

Un questionnaire type est préparé avant chaque entretien afin de répondre de manière organisée aux questions, il est présenté dans la figure 9.

## Questionnaire type pour la définition du domaine d'application du SMQ aux différents services et départements

Département/service :

Activité gérée :

-

-

-

...

Responsabilités :

Outils utilisés :

Rapports avec la maison mère :

*Figure 9 : Questionnaire type pour la définition du domaine d'application du SMQ aux différents services et départements*

Par exemple, pour le service DMOS/Compliance

L'activité gérée est :

- Publication des liens d'intérêt sur la base gouvernementale transparence santé
- Déclaration auprès des instances ordinales
- Etablissements de conventions avec les professionnels de santé
- Formation des visiteurs médicaux

Les responsabilités sont :

- L'application de la loi DMOS
- La mise en œuvre des exigences du Corporate
- Le respect de la déontologie du laboratoire

Les outils utilisés sont :

- Outils de gestion informatique des opérations de DMOS et transparence
- Outil d'auto-évaluation trimestriel
- Guide de formation interne des visiteurs médicaux

Les relations avec la maison Mère sont :

- Compte rendu régulier sur l'application des exigences Corporate
- Transmission des auto-évaluations

Les informations récoltées lors des entretiens sont utilisées afin de réaliser une cartographie des processus de l'entreprise. Celle-ci comprend 4 types de processus :

- Les processus de **management** : ils regroupent les orientations stratégiques à moyen et long termes, ceux-ci sont établis par le comité de direction.
- Les processus **support** : ils regroupent les ressources humaines, financières, la compliance, la pharmacovigilance... nécessaires au bon fonctionnement de l'entreprise et à la réalisation de ses activités.
- Les processus de **réalisation** : ils regroupent les activités spécifiques nécessaires à la mise à disposition des médicaments aux patients.
- Les processus **d'amélioration** : ils regroupent les outils de surveillance et de mesure pour l'optimisation des organisations. Le positionnement privilégié de cette famille, en interaction dynamique avec l'ensemble des autres familles, illustre le principe d'amélioration continue. Cette activité est pilotée par l'assurance qualité.

L'objectif de l'entreprise est de mettre à disposition ses spécialités tout en garantissant la sécurité des patients et la satisfaction des clients (organismes grossistes répartiteurs, distributeurs, hôpitaux...).

Ces entretiens permettent d'organiser les processus en cartographie comme le montre la figure 10 ci-dessous.

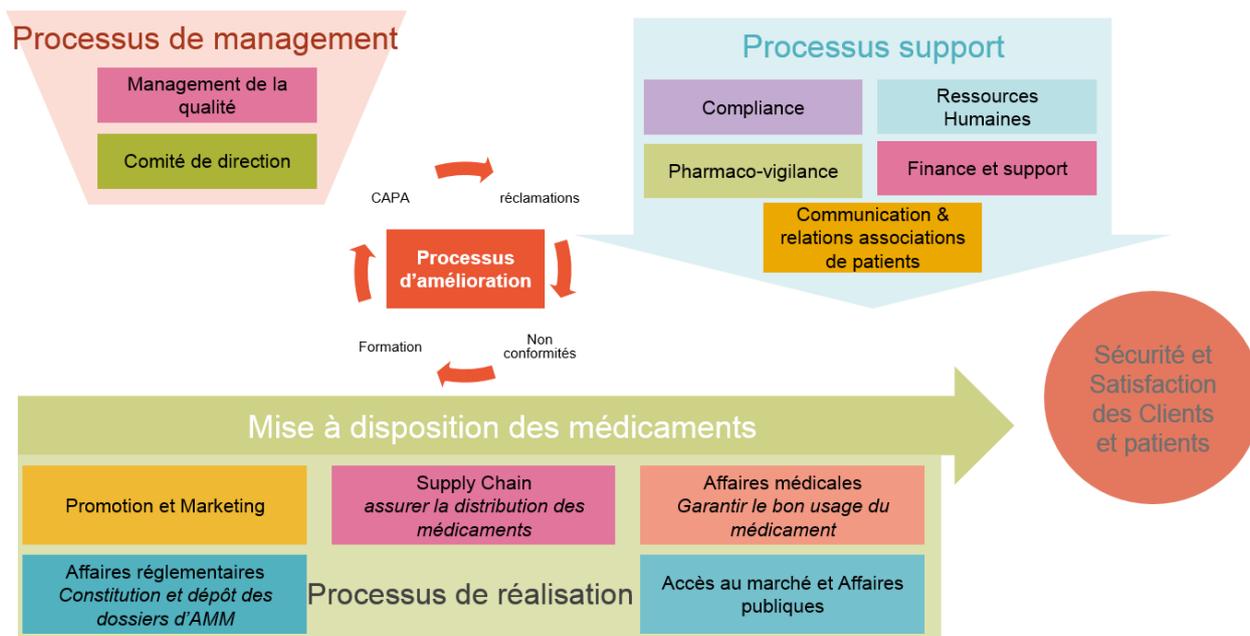


Figure 10 : Cartographie illustrant les processus de l'entreprise

Chacun de ces quatre processus est composé de plusieurs sous processus qui sont ensuite décrits dans les procédures internes de l'entreprise.

Un processus sera composé d'une ou plusieurs procédures organisationnelles, une procédure concerne un domaine d'application, un service ou une activité. Elle décrit ce qui doit être fait, qui doit le faire, quand et comment, elle formalise les règles d'organisation qu'il faut respecter [39].

Par exemple, la figure 11 est extraite de la procédure de gestion des réclamations de Takeda France et présente le processus détaillé de la démarche à suivre en cas de réclamation pharmaceutique sous la forme d'un diagramme décisionnel. Ce diagramme présente les différentes étapes inhérentes au recueil de la réclamation qualité. Il décrit de quelle manière chaque étape de traitement doit être enregistrée sur la base informatique de gestions des réclamations. Avant clôture du dossier de réclamation, une check liste est complétée par l'assureur qualité afin de vérifier la complétude du dossier.

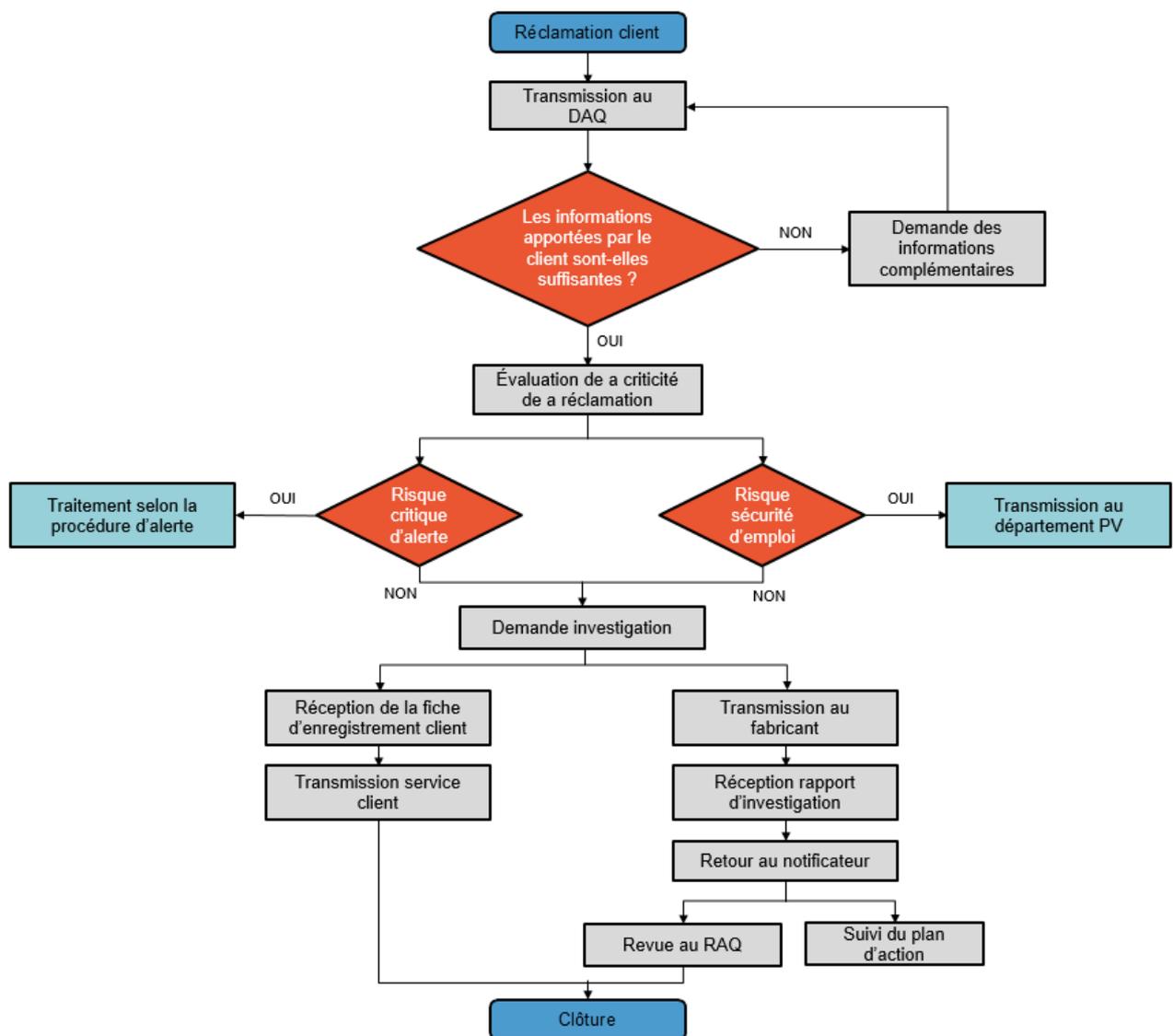


Figure 11 : Illustration du processus de traitement des réclamations pharmaceutiques[42]

#### e. Quatrième point de l'ICH Q10 : Les responsabilités de la direction

Cette politique doit se décliner de la tête décisionnelle de l'entreprise (la maison mère) jusqu'à chaque personne impliquée sur le terrain dans les filiales. Cet engagement de la direction est matérialisé par un organigramme qualité Corporate qui préside un organigramme qualité Takeda Europe qui lui-même diffuse l'organigramme qualité de la filiale française.

Les responsabilités de la direction en termes de qualité sont assurées par la revue annuelle qualité, celle-ci permet de présenter l'état des lieux des non-conformités, les

réclamations de l'année écoulée. C'est véritablement un outil de remontée d'informations issues du terrain.

L'impulsion de la direction se matérialise par des communications régulières au sein du laboratoire en rappelant le rôle du responsable qualité. Elle peut aussi inciter l'ensemble des collaborateurs à faire appel au service qualité aussi souvent que nécessaire. C'est la direction de l'entreprise qui soutient cette démarche en organisant régulièrement des opérations qualité sous des formes diverses et le plus attractives possibles, car l'engagement qualité est un engagement moral, les personnes doivent non seulement y être formées, mais convaincues de sa nécessité.

Les opérations de communication peuvent se faire à travers des mails, le journal mensuel et l'intranet de l'entreprise, et à l'occasion de divers événements conviviaux tels que des meeting ou des quiz qualité aux collaborateurs.

L'enjeu, pour la rédaction du manuel qualité, a été d'identifier, de différencier et d'organiser les différentes influences de ces trois entités sur le Système de Management de la Qualité et de mettre en évidence les canaux de diffusion de la qualité par les dirigeants de l'entreprise.

## C. Résultat

### 1. Présentation du manuel qualité

Le choix du plan du manuel qualité, présenté en figure 12 s'est axé en premier lieu vers une présentation de la politique qualité de Takeda France, suivie d'une présentation de chaque département de l'entreprise afin de visualiser les responsabilités de chacun dans les opérations pharmaceutiques. Vient ensuite un descriptif de l'activité de production (en sous-traitance) et de l'activité de distribution, et pour finir sont présentés le système qualité et les outils mis en œuvre pour améliorer le système.

## Table des matières

I.	OBJET ET CHAMP D'APPLICATION.....	5
II.	POLITIQUE QUALITE.....	5
III.	ORGANISATION .....	7
A.	Le groupe Takeda .....	7
B.	Takeda France.....	7
C.	Cartographie des processus.....	7
IV.	RESPONSABILITES DE L'ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE EXPLOITANT.....	8
A.	Organigramme Général Takeda France .....	9
B.	Direction des affaires pharmaceutiques.....	10
C.	Responsabilités des autres directions Takeda France .....	12
V.	LES SITES DE PRODUCTION ET DISTRIBUTION.....	16
A.	Production .....	16
B.	Distribution .....	17
VI.	SOUS-TRAITANTS .....	18
VII.	OUTILS.....	19
VIII.	LES LOCAUX.....	19
IX.	LE SYSTEME QUALITE.....	20
A.	Système documentaire.....	20
1.	Compass-HORIZON .....	20
2.	Share point ISOP-TIGER.....	20
3.	Système documentaire locale : Ennov.....	20
4.	Cltx .....	21
B.	Gestion qualité des sous-traitants .....	21
1.	Assurance qualité produits : les PQR et suivi des lots .....	21
2.	Audits .....	22
C.	Traitement des réclamations .....	22
X.	AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE.....	22
A.	Revue qualité.....	22
B.	Non-Conformité .....	22
C.	CAPA .....	22
D.	Les Indicateurs.....	22
XI.	GESTION DES CRISES.....	23
XII.	HISTORIQUE DE REVISION .....	23
XIII.	ANNEXES.....	23
A.	Organigramme Qualité Global .....	23
B.	Organigramme Qualité Europe .....	23
C.	Liste des SOPs en vigueur.....	23
D.	Liste des spécialités et sites de production.....	23
E.	Corporate Quality Policy GBL-QPOL-001 .....	23

Figure 12 : Plan du Manuel Qualité France

## 2. Signatures et diffusion

### *a. Circuit de signature*

Une fois rédigé, le manuel qualité est mis en circuit de signature sur la base de gestion électronique des documents de Takeda France.

Un circuit de signature à 4 acteurs est établi :

- Le **Rédacteur** qui a la responsabilité de rédiger la première ébauche.
- Le **Vérificateur Métier** qui a la responsabilité de vérifier la conformité et la cohérence. En général, il est situé au niveau n+1 du rédacteur.
- Le **Vérificateur Qualité** qui est responsable de la vérification de la conformité et de la cohérence du document qualité par rapport au système qualité. Le Vérificateur Qualité est un membre du Service Qualité.
- L'**Approbateur** a la responsabilité de rendre applicable les documents qualité. Il est membre du Comité de Direction.

La diffusion du Manuel Qualité se fera avec un mail général au siège, l'ensemble des collaborateurs de l'entreprise a accès à ce Manuel via la base de gestion électronique des documents.

Ce document étant signé à la fois par le Rédacteur, le Responsable Qualité, le Pharmacien Responsable et par le Directeur Général du laboratoire, il a un impact fort sur la définition des positions de l'entreprise en matière de qualité.

### *b. Diffusion*

A la parution du manuel qualité l'ensemble des collaborateurs est invité à en prendre connaissance via la plateforme de gestion électronique des documents. Afin de faire adhérer chaque collaborateur à ce document pivot, des présentations orales sont réalisées lors d'évènements attractifs au sein de l'entreprise ; ce peuvent être des petits déjeuners ou des « cafés-qualité ». A cette occasion il est rappelé à chaque collaborateur où peut être consulté le MQ : Mise à disposition sur l'intranet et sur la

plateforme de gestion électronique des documents. Ces communications conviviales, organisées par la direction, montrent bien l'engagement qualité de celle-ci. Il s'agit donc de « perdre du temps pour en gagner ».

La prise de connaissance du MQ fait partie du cycle de formation des nouveaux arrivants. Une présentation de la qualité est faite pour chaque nouveau collaborateur, lors de cette formation, c'est le MQ qui sert de support. C'est bien cette présentation qui permet qu'il devienne le document référence. Parce qu'on s'en sert pour les formations, on lui donne sa légitimité. Les nouveaux collaborateurs se l'approprient et peuvent même permettre son appropriation par les plus anciens qui n'y seraient pas habitués.

### *c. Le manuel qualité, un document vivant*

Le manuel qualité est amené à évoluer en fonction des objectifs et des activités de l'entreprise. Il est utile qu'une procédure de mise à jour soit prévue à intervalle régulier (périodicité, changements dans l'entreprise...). Cette procédure doit être citée dans le paragraphe « historique des révisions ».

## 3. Apport pour l'entreprise

Le manuel qualité répond à un besoin réglementaire mais aussi à une exigence de la maison mère et de la filiale. Il permet d'établir une relation de confiance avec le client et peut être transmis au cours des audits et inspections. Il permettra d'explicitier le système qualité de l'entreprise et servira de support pour sensibiliser les collaborateurs de Takeda France à la qualité. Il servira pour la certification à la Charte de l'information promotionnelle car il répond à son référentiel de certification.

Le Manuel Qualité (représenté au sommet de la pyramide documentaire dans la figure 8) est le reflet du système de management de la qualité d'une entreprise. Sa lecture doit permettre de visualiser le système qualité dans son ensemble.

## CONCLUSION

Dans un contexte de mise à jour réglementaire, il était important pour le laboratoire Takeda d'exprimer sa politique qualité et de matérialiser son système qualité dans un manuel qualité. Ce document unique, au sommet de la pyramide documentaire est le moyen de synthétiser toutes les réglementations et préconisations en vigueur. Concis et clair, il présente toutes les activités de l'entreprise dans leur ensemble. Il est la référence commune à tous les collaborateurs en matière de qualité, il fait partie de la culture de l'entreprise. Par l'adhésion de tous les personnels du haut en bas de l'échelle, il a pour vocation de garantir la bonne santé de l'entreprise. C'est là son usage interne.

D'un autre côté, il permet au laboratoire de communiquer auprès de ses clients sur sa volonté de mettre à disposition des médicaments de qualité en assurant la sécurité des patients. Il est ainsi la vitrine de l'entreprise.

C'est ce double usage à la fois tourné vers l'intérieur et vers l'extérieur qui permet au laboratoire pharmaceutique de tendre vers une transparence absolue et d'éviter toute dérive ou malversation.

Par ailleurs des inspections étant prévues à brève échéance, il était essentiel de pouvoir présenter un document incorporant les directives de la nouvelle Charte.

Les remontées des collaborateurs après diffusion montrent que le manuel qualité remplit son office, il est l'outil qui synthétise tout le système documentaire de l'entreprise, des bonnes pratiques à la charte en intégrant l'ICH. Il permet à tous d'avoir le même langage, les mêmes références. Il est un outil fédérateur. Il permet aussi d'avoir un document à présenter immédiatement en cas d'inspection.

Le manuel qualité ne correspond pas à une mode, mais bien à un besoin grandissant de prévenir le risque ; il ne s'agit plus de contrôler, mais de gérer le risque a priori, de façon à tendre à l'éliminer. La nécessité grandissante d'un manuel qualité, qu'elle soit dictée par la concurrence, l'éthique ou la loi, montre bien le caractère incontournable du paramètre assurance qualité dans le monde de l'industrie pharmaceutique.

Dans l'idéal tous les risques sont imaginés et anticipés. Les procédures sont prévues et sans cesse améliorées. Mais l'adhésion de tous les collaborateurs au manuel qualité est indispensable pour que celui-ci soit efficace, et cette adhésion doit s'inscrire dans la durée, pas uniquement au moment de la diffusion.

Si la direction, pour quelque raison que ce soit, ne parvient pas à fournir l'énergie et les moyens nécessaires afin que chacun s'y réfère régulièrement et l'enrichisse aussi souvent que possible, alors il deviendra inutile et obsolète.

La démarche qualité n'étant pas une science mais une manière de penser, c'est bien le facteur humain qui lui donne toute sa force. Cette contribution humaine aussi rigoureuse soit elle, implique que les erreurs ou les négligences ne peuvent être totalement exclues. Le manuel qualité tente d'apporter une réponse

## Bibliographie

- [1] Directive 2001/83/CE. *Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*, Journal Officiel CE. 6 novembre 2001.
- [2] Code de la santé publique. *Article R5124-2*. 27 avril 2006. Modifié par le décret *relatif à la création de l'Agence nationale de santé publique*. Journal Officiel. 27 avril 2016.
- [3] MICHEL DE PRACONTAL. *Mediator : l'étrange effet Méditerranée. Mediapart [en ligne]*. 2014. Disponible sur <https://www.mediapart.fr/journal/france/150214/mediator-letrange-effet-mediterranee?onglet=full> (consulté le 14 mars 2018).
- [4] Code de la Santé Publique. *Article L. 5122 : Publicité*. 4 février 2017.
- [5] LEEM. *Signature de la nouvelle « Charte de l'information promotionnelle »*. Communiqué de presse. 15 octobre 2014.
- [6] <http://solidarites-sante.gouv.fr> (consulté le 1<sup>er</sup> mars 2018).
- [7] LEEM et CEPS. *Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments*. 15 octobre 2014.
- [8] LEGIFRANCE. *Loi n° 2011-2012 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*. 29 décembre 2011.
- [9] HAS. *Rapport d'élaboration Rapport d'élaboration du référentiel de certification de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments*. Mars 2016.
- [10] LEGIFRANCE. *Loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés*. 6 janvier 1978.
- [11] HAS. *Référentiel de certification de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments*. Mars 2016.
- [12] ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication*. Août 2017.
- [13] ANSM. *Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain*. Mai 2014.

- [14] Directive 2003/94/CE. *Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain*. 8 octobre 2003.
- [15] ANSM. *Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance*. Février 2018.
- [16] Gwénaëlle **DEBOUTTE**. Quality by Design? La nouvelle philosophie. *Industrie pharma & chimie pharma hebdo [En ligne]*. 2010. Disponible sur : <http://www.industrie.com/pharma/quality-by-design-la-nouvelle-philosophie,36592> (consulté le 25/04/18).
- [17] ANSM. *ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique*. 2013.
- [18] Olivier LAFONT. L'évolution de la législation pharmaceutique des origines à la loi de Germinal an XI. *Revue d'histoire de la pharmacie*. 2003.
- [19] Bruno BONNEMAIN. L'industrie pharmaceutique pendant la Deuxième Guerre mondiale en France. Enjeux et évolution. *Revue d'histoire de la pharmacie*. 2002
- [20] Jean-Marie GOGUE. *Sur les traces de Deming - Guide pratique*. Association Française Edward Deming, 2014.
- [21] WHO. *Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes*. Annex 2 WHO Technical Report Series 986. 2014.
- [22] Barbara LYONNET. *Lean Management : Méthodes d'exercices*. Editions Dunod, 2015, 240 p.
- [23] <http://www.ich.org/about/history.html>. (consulté le 1 mars 2018).
- [24] IRDES. *Historique de la politique du médicament en France – synthèse*. [En ligne]. 2017. Disponible sur <http://www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-de-la-politique-du-medicament-en-france.pdf>. (Consulté le 24/04/2018).
- [25] ISO 8402. *Management de la qualité et assurance de la qualité – Vocabulaire*. 1994.
- [26] ISO 9001. *Système de Management de la qualité*. 2015.
- [27] Site de La base de données publique Transparence Santé. <https://www.transparence.sante.gouv.fr>. (Consulté le 6 janvier 2017).

- [28] Francis ROESSLINGER et Dominique SIEGEL. *Management stratégique et management de la qualité*. AFNOR Edition, 2015, 180 p.
- [29] Florence GILLET et Bernard SENO. *Le grand livre du responsable qualité*. Editions Eyrolles, 2011, 486 p.
- [30] Légifrance - Arrêté du 17 septembre 1997 fixant les conditions de formation des personnes qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments – 17 septembre 1997.
- [31] Michel BELLAICHE. *La qualité. 100 questions pour comprendre et agir*. Editions AFNOR, 2014, 176 p.
- [32] Jean-Marc GANDY et Frédéric PARIS. *Établir mes documents ISO 9001 version 2015: Le couteau suisse de la Qualité*. AFNOR Edition, 2016, 210 p.
- [33] Bernard FROMAN. *Du manuel qualité au manuel de management d'outils stratégiques*. AFNOR Edition, 2013, 307 p.
- [34] WHO. *Modèle de manuel qualité*. 2013. disponible sur : [http://www.who.int/ihr/training/laboratory\\_quality/quality\\_manual/fr/](http://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/quality_manual/fr/) (consulté le 24/04/2018).
- [35] Francis PHILIPPON et Jean-Patrick SOTTIEZ. *De l'analyse des risques au management des risques*. Cours de Master 2 : management de la qualité, Chatenay Malabry, 2016.
- [36] Henri DENET et Pierre LONGIN. *Construisez votre qualité*. 2<sup>ème</sup> ed. Editions Dunod, 2008, 352 p.
- [37] Christian HOHMANN. *Lean Management. Outils - Méthodes - retours d'expériences - Questions/réponses*. Edition Eyrolles, 2012, 432 p.
- [38] TAKEDA France. *Politique qualité Takeda France*. **[en ligne]**. 2016. Disponible sur <https://www.takeda.com/fr-fr/qui-sommes-nous/mission-et-vision/>.
- [39] Claude PINET. *L'ISO 9001 facile*. Lexitis édition, 2013, 120 p.

**Vu, le Président du jury,**

Gaël GRIMANDI

**Vu, le Directeur de thèse,**

Hélène GAUTIER

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

**Nom - Prénoms : Chateau Madeleine**

**Titre de la thèse :**

Le manuel qualité sur un site pharmaceutique exploitant : réglementation, comparaison avec un site de production et mise en place suite au nouveau référentiel de certification de la charte de l'information promotionnelle

---

**Résumé de la thèse :**

Dans un contexte de plus en plus polémique sur la promotion des médicaments par l'industrie pharmaceutique, la réglementation se durcit pour les sites pharmaceutiques. Cette thèse présente différents types de sites industriels, les textes qui s'y appliquent et la façon dont ils s'articulent entre eux pour aboutir à la création d'un manuel qualité.

---

**MOTS CLÉS**

**MANUEL QUALITE ; CHARTE DE L'INFORMATION PROMOTIONNELLE ; PROMOTION DU MEDICAMENT ; SYSTEME QUALITE ; EXPLOITANT PHARMACEUTIQUE**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT : Mr Gaël GRIMANDI**, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS : Mme Hélène GAUTIER**, Maître de Conférences de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Nantes

**Mme Adeline CARIOU**, Pharmacien  
25 avenue Léon Gambetta 92120 MONTRouGE

---

**Adresse de l'auteur :**

*9 rue Maison Dieu 75014 PARIS*