



RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

UE PL2.5 : QPS 3-4

Date : 08/09/20

Plage horaire : 8h30-10h30

Enseignant : HEUREUDE Catherine

N°ISBN : 978-2-37366-077-7

Ronéistes

CALVET Elisa : elisacalvetcalvetelisa@outlook.fr

CANIZARES Zoé : zoe.canizares@yahoo.fr

Le management de la qualité et l'environnement réglementaire 2

Plan du cours :

I-Les Bonnes Pratiques de Fabrication

- A - Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros
- B - Le retour des produits et la falsification des produits
- C- Good Manufacturing Practices (en Amérique)

II-Le management de la qualité selon la norme

- A-Les dispositifs médicaux et cosmétiques
- B - Contenu des normes
- C- Conseils pratiques et organisationnels

III - Système de Management de la Qualité (SMQ)

IV - Roue de deming PDCA

V- Cercle vertueux de la qualité

VI - Les 7 principes à connaître par coeur

VII - Conclusion

Objectifs du cours :

- Comprendre le principe de protection du patient
- Comprendre que tous les métiers de la pharmacie présentent des risques (dégradation de produits , falsification , contamination croisée, erreur de diagnostic...)
- Comprendre les principes : anticiper les problèmes et éliminer le plus possible les dangers et diminuer les risques de récurrence .

I-Les Bonnes Pratiques de Fabrication

La première partie du cours correspond au médicament avec **9 chapitres généraux**: (cf schéma) avec les intitulés:



Ensuite on a des **lignes directrices** qui amènent des spécificités par rapport aux formes galéniques , cela porte sur *l'achat des matières ,sur la documentation , sur la fabrication, sur la manière de maîtriser les changements , sur l'environnement de travail* tout ce dont on a besoin pour travailler .

Si maintenant on regarde **les bonnes pratiques de distribution** , on se répète sur beaucoup de choses, a part le fait qu'on transporte ou on stock du médicament , les règles sont les mêmes , donc on a la *gestion de la qualité de la même manière , des exigences sur le personnel, sur les locaux, à voir comment on manipule le médicament* (exemple du magasinier qui fait tomber une palette et sur lesquels les flacons se sont fissurés et l'injection a été létale pour un certain nombre de patients).

A - Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

La préparation et la livraison de commandes est importante , exemple en stage en officine, où on va nous porter les médicaments commandés, si le grossiste-répartiteur qui nous a envoyé notre commande s'est trompé dans les dosages parce qu'effectivement dans la préparation on a des dosages avec des couleurs assez similaires ou peut se retrouver avec des problèmes. Ca se voit plus dans les services d'urgences notamment.

Ex/Anecdote de Madame Heureude : une histoire avec des infirmières qui devaient prendre une ampoule de chlorure de sodium et à la place ont pris une ampoule de chlorure de potassium ce qui n'a pas du tout le même effet! Les patients en sont alors décédés (notamment cas à bordeaux , avec un geste d'urgence et involontairement l'infirmière a tué son patient en se trompant d'ampoule , car dans l'urgence on ne lit pas forcément). Suite à cela il y a eu une déclaration qui a été faite au niveau des autorités tutelles en disant attention à l'écriture sur l'ampoule entre ces deux produits qui est vraiment trop proche et donc source

de confusions ! Cela a engendré que les laboratoires pharmaceutiques concernés ont été obligés de redesigner leurs ampoules en s'entendant ensembles pour qu'un mette par exemple l'écriture en orange, l'autre en noir, écrit d'une certaine manière de façon à ce que dans une situation d'urgence on puisse avoir ce que l'on appelle en assurance qualité des "poka yoke" (Un détrompeur en japonais).

Ce sont comme les jouets que l'on a enfant, en forme de lune, d'étoile ou soleil, ou il y a des trous et il faut trouver la bonne forme pour le mettre à l'intérieur. Au bout d'un moment le cerveau a compris que le rond allait dans le rond et la lune dans la lune : ce sont des **systèmes poka-yoke**.

Dans nos métiers aussi, lors d'hospitalisation en **réanimation on a des robinets d'O2 ou de CO2 avec des connecteurs** qui ne sont pas les mêmes, avec en plus des codes couleurs : ce sont également des détrompeurs types poka-yoke.

Dans la pharmacie c'est plus compliqué, car sur une boîte c'est pas simple, donc on automatise avec des codes barres et une machine qui lit et qui alerte , mais toutes les entreprises ne sont pas encore équipées car c'est cher, or cette préparation est très importante .

Donc cela vient progressivement se mettre en place car la préparation et la livraison de commande est très importante.

B - Le retour des produits et la falsification des produits

Mais il y a un autre problème qui est extrêmement critique, on le verra l'année prochaine, ou on verra un film sur **les contrefaçons** , c'est au Pakistan ou en Indonésie et on voit des laboratoires pharmaceutiques clandestins, avec 3 personnes , un bécher des poudres et une vilaine cuillère et qui prépare des produits cytostatiques à même le sol avec des cafards qui se baladent . Le dosage est " une cuillère de l'un, deux cuillères de l'autre", et la personne interviewée dit que c'est très facile de fabriquer des médicaments , il faut juste arriver à se procurer des matières premières et après ils versent ça dans des flacons , puis dans des étuis qui sont généralement imprimés et contrefaits, et **tout ça dans cet environnement fait qu'après partent sur le marché des produits qui ne sont absolument pas maîtrisés .**

Si on reste aujourd'hui à la maîtrise du produit , on a vu dans le cours précédent , si une pharmacie ne se sert pas du produit , il est **renvoyé au laboratoire pharmaceutique**. Il y a aussi des **périodes épidémiques** (sans parler du covid , mais plus de la grippe , les gastros , soit les grandes épidémies que l'on a classiquement) , où les pharmacies savent qu'elles vont avoir plus de demandes , donc ils ne sont pas en rupture de stock quand le patient arrive et il peut avoir son médicament . Mais une fois l'épidémie passée , le sur-achat de produit n'est pas utile, cela va donc être renvoyé au laboratoire pharmaceutique (si non périmé) , et le laboratoire va **le remettre dans son stock pour le revendre** à quelqu'un qui en aura besoin .

Or , si des personnes récupèrent le produit et qui *mettent des produits contrefaits à la place* , le fabricant qui reçoit le produit ne contrôle pas le produit car ce sont des boîtes fermées et normalement le circuit est maîtrisé , et donc le fabricant va revendre à une officine un produit contrefait qui elle même n'a pas les moyens de vérifier et donc va le vendre aux patients .

Ex/Anecdote de Madame Heureude : il y a 4/5 ans , lors d'une discussion avec une Big Pharma , qui a une usine de production en France et une autre en Russie . La Big Pharma décide de délocaliser une partie de la production en Russie , les Russes viennent en France pour se former à la fabrication du produit. Ils ont l'habitude de recevoir les boîtes toutes faites et conditionnées , ils font un contrôle quand même à la réception , mais ce n'est pas un contrôle analytique , c'est un contrôle de l'intégrité de la boîte , si elle n'a pas été ouverte etc...

Quand les Russes arrivent dans le laboratoire français , ils se disent: "c'est bizarre vos comprimés n'ont pas la même couleur que ceux qu'on reçoit en Russie". Il y a donc une enquête , et il s'avère que dans la filière de transport il y a un véreux , et que le transporteur récupérait les cartons de bons produits pour les vendre au marché noir et remplaçait ces produits par des produits falsifiés .

C'est un véritable problème conséquent sur lequel il faut arriver à lutter et bien imaginer que **nous sommes des pays développés avec des moyens à dispositions** , de types logistiques , informatiques que nous allons pas trouver dans des pays en voie de développement .

Ex de Madame Heureude , lors d'une mission à Madagascar il y a 2 ans , elle a travaillé avec le ministère de la santé , les dispensaires et les pharmacies , on ne mesure pas à quel point le pays est pauvre . Les dispensaires n'ont rien , même au niveau de la capitale , quand ils sont partis ils ont apporté aux dispensaires le reste de leur trousse de secours , et les médecins étaient ravis de récupérer 4 comprimés de doliprane , une crème anti-mycosique et un collyre pour les yeux ...

Il faut savoir aussi que ce n'est pas parce que c'est écrit dans des textes réglementaires que cela a révolutionner le monde. Mais par contre toute l'organisation mise en place pour sécuriser chacune de ces étapes fait que l'on tend vers une sécurisation de ces éléments là et que l'on va progressivement empêcher de plus en plus les contrefacteurs de prendre le pas sur une vente de médicaments sécurisés . Mais cela est long et **plus de 80% à 90% des produits qui circulent dans l'état sont des produits falsifiés**.

Aujourd'hui certains labos ne se posent pas la question car ça coûte tellement cher de faire contrôler le produit et de garantir la filière de retour qu'ils ne le font pas et préfèrent détruire . C'est pour ça qu'aujourd'hui quand on affrète un camion , logiquement on a jamais un transport de médicaments dans un camion bâché **mais dans un camion en dur** , car on ne peut pas le voler . S'il y a un coup de cutter dans la bâche plastique on peut remplacer le produit , ce sont alors des détails sur lesquels il faut penser . Il faut alors essayer de trouver des solutions pour que cela ne se produise pas .

Ex/Anecdote de Madame Heureude : Lorsqu'elle était contrôleur qualité dans un laboratoire pharmaceutique de fabrication de médicaments injectables en répartition aseptique (on ne stérilise pas le produit c'est une filtration stérilisante pendant la production car le produit ne supporte pas la chaleur donc il ne passe pas à l'autoclave) . Qui dit répartition aseptique dit que tout ce qui rentre dans la zone de production doit être stérilisé . On a des techniques pour les contenants des matières premières , aussi il faut que les personnes mettent leur combinaison de façon stérile , ce n'est pas évident il faut à peu près 2 mois pour qu'une personne sache l'enfiler de façon stérile .

Ainsi , on comprend qu'un opérateur pharmaceutique qui a besoin de quelque chose ne peut pas rentrer et sortir comme il le souhaite du laboratoire s'il a besoin de quelque chose ce n'est pas possible . On utilise alors des passe plats , ce sont des minis sas ou des boîtes de 1 m3 dans lequel on passe l'élément venant de l'extérieur , on referme les portes , on met un produit désinfectant et une fois que c'est stérilisé l'opérateur dans la salle peut

ouvrir et récupérer son produit . Il y a alors un interphone pour appeler , il y a en permanence quelqu'un à l'interphone pour interagir et amener ce dont ils ont besoin dans la pièce . Une fois un interne en pharmacie en formation est chargé de l'interphone , il reste ¾ d'heure pendant la pause midi . Or là madame Heureude et ses collègues s'aperçoivent que l'interphone a été arraché . L'équipe du laboratoire est sortie hystérique " c'est quoi ce bazar pourquoi vous ne répondez pas " , ils questionnent l'interne , qui d'un air candide répond qu'il était sur un dossier il avait besoin de concentration , l'interphone n'arrêtait pas de sonner alors agacé il l'a arraché !

Il faut alors imaginer l'organisation et empêcher ce genre de scénario d'arriver que ce soit sur la production , la distribution , la dispensation , les contrôles dans tous les domaines . Ce qui va avec de l'auto-régulation et de l'inspection .

C- Good Manufacturing Practices (en Amérique)

Les Américains ont le **CGMP : Current Good Manufacturing Practice** , a peu près la même chose mais le référentiel est le **21 CFR 210 et 211** . **CFR = Code Federal Rules** , le code des règles fédérales , équivalent du code de la santé publique en France . Le numéro 21 c'est le volume 21 et 210 et 211 c'est les numéros de chapitre .

- Dans le **211** , on a des généralités , le personnel, les locaux , l'équipement , les matières premières , la production , le conditionnement , le stockage , le contrôle qualité , la documentation et le retour et le traitement des produits . Donc on voit que ça fait déjà 3 référentiels avec quasiment les mêmes bases . (ne pas savoir les sommaires par coeur)
- BPF partie II : Si on regarde maintenant dans le **ICH Q7A** , elle concerne les principes actifs. On retrouve la même chose au niveau du sommaire :

PARTIE II		59
BONNES PRATIQUES DE FABRICATION POUR LES SUBSTANCES ACTIVES UTILISEES COMME MATIERES PREMIERES DANS LES MEDICAMENTS		
1.	Introduction	
2.	Management de la qualité	
3.	Personnel	
4.	Bâtiments et installations	
5.	Equipements de fabrication	
6.	Documentation et enregistrements	
7.	Gestion des matières	77
8.	Production et contrôles en cours de procédé	79
9.	Conditionnement et étiquetage d'identification des substances actives et des intermédiaires	82
10.	Stockage et distribution	84
11.	Contrôles en laboratoire	85
12.	Validation	88
13.	Maîtrise des modifications	92
14.	Refus et réutilisation des matières	93
15.	Reclamations et rappels	95
16.	Fabricants sous contrat (incluant les laboratoires)	96
17.	Agents, courtiers, négociants, distributeurs, reconditionneurs et réétiqueteurs	97
18.	Dispositions spécifiques pour les substances actives fabriquées par culture cellulaire / fermentation	99
19.	Substances actives utilisées en essais cliniques	102
20.	Glossaire	104

On a les agents , les courtiers , les négociants , distributeurs et reconditionneurs. Exemple du chapitre 18 qui permet de travailler sur tout ce qui est bio-culture , bio-réacteur puis on a les essais cliniques .

Ex/Anecdote de Madame Heureude : Lors de son parcours à l'université , ils achetaient de l'aloë ferox. Elle a une particularité cicatrisante , anti cheloïde (quand on nous opère et qu'on a une cicatrice pour qu'elle ne se voit pas et éviter la boursoufflure qui est le cheloïde), une action aussi antiparasitaire. Elle se cultive , mais c'est un arbre, donc au fur et à mesure de la récolte on coupe les feuilles. Mais les gens qui la récoltaient pour nous , faisaient un trou dans la terre, mettaient une bâche plastique, coupaient les feuilles et les mettaient autour du trou et la résine qui est à l'intérieur de cette plante grasse s'écoulait. C'est une résine qui se réchauffait et était reconditionnée dans des bidons d'huile usagés (ce qui était à disposition , surement car moins chers) . Mais la récolte ne se fait que une fois par an , pour que l'aloïne soit la plus élevée possible , donc une commande 700/800 fûts pleins d'huiles .

En france on avait une zone noire , une zone de déconditionnement car ce n'était pas un conditionnement pharmaceutique , ensuite le bloc de résine doit devenir poudre. Puis cette poudre était mise dans des fûts bien propres. Puis on a une inspection , avec une zone de déconditionnement de l'aloë ferox .

Or un jour, un inspecteur demande de voir les locaux , à côté du magasin il y a l'aloë ferox qui n'est pas déconditionnée et toujours dans les fûts non stériles dans la zone de déconditionnement. Alors lors du contrôle les pharmaciens du laboratoire essayent d'éviter la zone mais l'inspecteur demande à voir: il déclare la situation comme un scandale c'est non autorisé .

L'inspecteur est un représentant de l'autorité juridique , il a le droit de faire ouvrir n'importe quelle porte. Donc suite à cela , il y a une obligation de passer par un reconditionneur qui , lui , achetait l'aloë ferox dans les bidons métalliques , le broyait et le mettait dans des jolis fûts et là on pouvait acheter cela . Résultats : le prix de la matière flambe , et le labo ferme .

II-Le management de la qualité selon la norme

A-Les dispositifs médicaux et cosmétiques

On a ici la norme **ISO 13 485** des **dispositifs médicaux** , qui est essentiellement basée sur :

- les termes et définitions
- le système de management de la qualité
- responsabilité de la direction (on a pas encore vu ce domaine car dans la fabrication , la distribution , la dispensation des médicaments on a la logique de pharmacien responsable ; alors que dans le domaine des dispositifs médicaux ce n'est que depuis **mai 2017** qu'on a l'équivalent avec ce qu'on appelle **la personne chargée de veiller au respect de la conformité réglementaire** , et donc toute la responsabilité pharmaceutique du DM reposait sur la direction)
- management des ressources
- réalisation du produit
- mesures , analyse et amélioration.

B - Contenu des normes

- **L'ISO 22 716** sur les cosmétiques on oublie la recherche et le développement mais par contre on accentue le fait de devoir **travailler en gestion des risques**, on verra aussi dans les années à venir que dans les autres domaines à l'heure actuelle c'est complètement le cas et on a des annexes spécifiques liées à la gestion des risques . Si on regarde le sommaire , toujours pareil : locaux , personnels, matières premières , produits finis , contrôle qualité etc ...
- **L'ISO 17 025 , seule norme qui permet une accréditation pour une expertise** , et là on a un premier démarrage de ce que va nous dire la norme *ISO 9001* c'est à dire satisfaire les besoins exprimés ou implicites.

C- Conseils pratiques et organisationnels

Qu'est-ce que veut dire les besoins exprimés ou implicites ?

Le **besoin exprimé on le sait** , les gens disent à voix haute (*exemple: je vais à tel cours dans tel amphi ou en visio*)

Le **besoin implicite** (*c'est d'avoir un amphi adapté , d'avoir un système zoom qui fonctionne bien et sur lesquels il n'y ait pas de perte d'informations , avec un renfort du système WIFI de toute la fac*)

Comme on s'attend à avoir des enseignants pointus dans leur domaine mais pas trop fastidieux parce que sinon on dort ou ne vient plus. Et une pédagogie qui soit dynamique . C'est donc *plus simple de deviner l'explicite que l'implicite* : par exemple sur un médicament ou sur un DM à part soigner les gens on peut imaginer *d'autres caractéristiques* :

- **l'esthétique**
- le **goût** (*arôme citron caramel pour les enfants*)
- le **coût** (*en France pas vraiment un critère car on a la sécurité sociale et qu'on paye très peu mais dans d'autres pays ça serait une évidence*)
- la lisibilité , (*exemple: une notice illisible car sur un tout petit bout de papier ce n'est pas possible*)
- la personne s'attend aussi à ce que la boîte soit facilement ouvrable, quand on a un comprimé sécable, est-ce qu'il se casse bien au niveau de la barrette , et pas faire $\frac{1}{3}$ et $\frac{2}{3}$.

Ce sont des choses que les gens ne disent pas mais pourtant il faut réfléchir à tout ces critères là .

Quand on fait une **accréditation au niveau de la norme 17 025** , c'est de l'expertise de bonne qualité et c'est ce qui peut pêcher au sein de l'université .

Par exemple quand on achète une **HPLC** (en TP) on prépare une solution dans laquelle on met des médicaments , des principes actifs ou des solutions qu'on va doser . Une fois préparée on va l'injecter dans une machine qui possède une colonne , qui est comme une colonne remplie de sable , quand le produit va passer il va avoir des affinités avec le produit à l'intérieur et ça va dissocier les composants et comme il y a un liquide (un éluant) qui va décrocher les différentes substances au fur et à mesure en fonction de la polarité , qui vont passer devant un détecteur , on va pouvoir dire qu'il y a tel ou tel substance , et ça va nous

donner un pic sur le chromatogramme puis un 2e un 3e etc . Ces machines coûtent entre 7 et 15 milles euros en fonction de la technicité de l'HPLC qu'on veut.

*Quand on prend l'exemple de la biologie médicale, Madame Heureude a monté un DU qui s'appelait management de la qualité pour les professionnelles de santé surtout pour les biologistes, car avec la norme **4 189** ils ont obligation de mettre en oeuvre, l'équivalent de la **17 025** sauf qu'elle est réservée à la bio médicale , (alors que la 17 25 ça passe sur les boissons , sur la terre , ça touche tous les domaines analytiques imaginable) .*

*La première année du DU , avec une trentaine de biologistes en activité , ils avaient un mémoire sur un travail qu'ils avaient tous bien rendus , et **80% des biologistes** à l'époque, il y a 10 ans , **on choisit de valider leurs méthodes d'analyse** , ça allait dans tous les domaines très large de la bio médicale , et quand ils ont soutenu grâce au référentiel de la **norme 4 189** , en faisant la validation des normes ils se sont rendus compte que les **% avaient des méthodes non valides** ,ce qui veut dire que **le résultat donné au patient n'était pas exact** .*

Et jamais un biologiste ne s'était posé la question "est-ce que ma machine me donne un résultat fiable ?" Et puis la réglementation est arrivée , les normes donc ils ont été obligés de tester, et là ils se sont rendus compte que ça ne marchait pas et que l'automate n'était pas le même en fonction de la où on l'achète .

Ainsi à travers ces deux normes on a une sécurisation de l'analyse avec une traçabilité qui nous permet d'avoir la certitude que le résultat que l'on nous donne est fiable aujourd'hui . Que l'on aille n'importe où en France le résultat du laboratoire sera le même, ce qui n'a pas toujours été le cas .

Ce sont des conseils pratiques , organisationnels , et finalement quand on regarde ce qui a dans la **norme 17 025** c'est des dossiers techniques , du management.

On travail plus sur la **mesure des incertitudes avec la métrologie** , avec une balance qui pèse 20g en fait c'est 20 g +/-0,2g ce qui se mesure et permet de déterminer si on est toujours dans l'incertitude ou si ça a augmenté

III - Système de Management de la Qualité (SMQ)

Les 5 M : par coeur à savoir

- **la main d'oeuvre** : des gens
- **le milieu**: d'un environnement de travail :
- **le matériel**: de machine :
- **matière** (encre dans nos stylos ou doigt pour taper à l'ordinateur)
- **les méthodes** : pour travailler

Toute notre vie nous allons raisonner avec ces 5 M : à savoir par coeur (question possible pour l'examen). Le système de management de la qualité est présent dans tous les référentiels quels qu'ils soient. Il va nous falloir une **structure** , une **organisation** qui va nous permettre de sécuriser les attendus.

Et pour ça nous allons voir les **attendus** d'un système de management de la qualité.

C'est un peu comme dans le cas d'un homme politique. Au moment des élections, nous choisissons notre président par rapport au programme qu'il présente. Toutefois, il respecte plus ou moins son programme. C'est toute la nuance entre un politicien et un responsable qualité. Le responsable qualité établit un programme, une stratégie, il rédige une politique qualité. Si il veut conserver cette politique, c'est à dire garder son certificat lors d'une inspection ou lors d'un audit de certification et bien il va devoir démontrer qu'il est conforme à sa politique sinon son certificat lui est retiré. Cela sous entend de définir des **objectifs à atteindre**, mise en place de mesure de la satisfaction des étudiants pour voir si ils ont appris de la manière dont ça a été abordé. Mais pour avoir cette satisfaction il faut avoir une **organisation**.

10

IV - Roue de deming PDCA



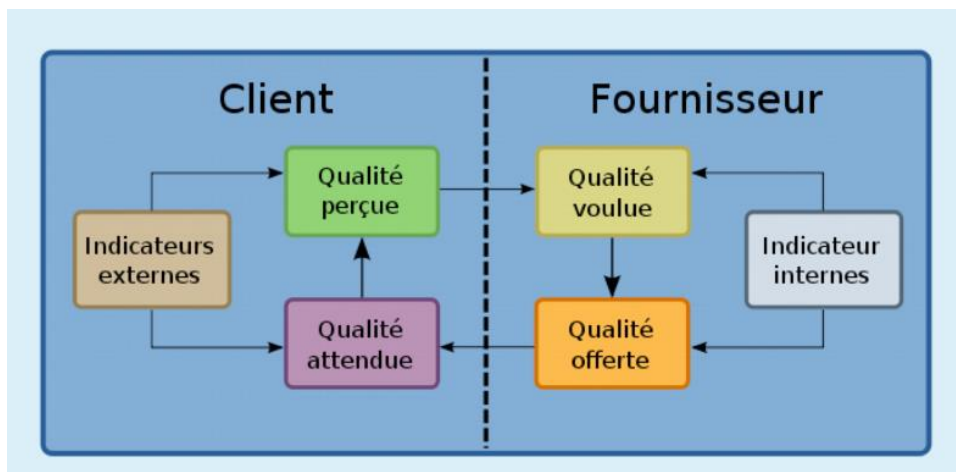
- 9

Explication du dessin: ce jeune homme drague cette jeune fille, il voudrait bien sortir avec elle, sauf que ce monsieur est trop entreprenant. A la vérification madame n'est pas contente elle veut un repas romantique. Monsieur rectifie le tire (étape act) et offre un bouquet de fleurs à sa dame pour être plus romantique. Il recommence donc la boucle . **Ceci correspond à de l'amélioration continue permanente.**

Toute notre vie nous exécutons cette boucle. Nous avons déjà travaillé comme ça. On peut prendre l'exemple de la PACES : plusieurs personnes faisaient des plannings mais ce dernier n'était pas toujours respecté, à ce moment là on a réalisé **un PDCA: j'organise, je révise , je vérifie**, si je n'ai pas suivi mon planning je replanifie. Ce PDCA est permanent tout le temps. Le fait de s'améliorer fait qu'on replanifie.

Cela nous amène à ce que l'on appelle **le cercle vertueux de la qualité**

V -Le cercle vertueux de la qualité



Si on prend l'exemple de ce cours actuel :

Le fournisseur ici est le professeur, il existe la qualité du cours qu'elle veut nous offrir (c'est **la qualité voulue**). Une fois que la prof se retrouve devant les étudiants , il y a la manière dont le cours **va être dispensé (c'est la qualité offerte)** . Cette qualité offerte se crée au travers de l'interaction entre étudiants/professeur qui va faire que l'enseignant a aussi envie d'avoir la patate et de se donner. Ici c'est la vision du côté " professeur" = "fournisseur".

Puis, il y a la vision de étudiant qui représente le "client" : il y a ce que le l'etudiant attend du cours , et la manière ou finalement dont il va le percevoir (on peut être passionné par la chimie ou botanique et pourtant ne pas apprécier finalement le cours). Donc finalement la **qualité perçue** n'est pas celle qu'on attendait (peut être parce que le prof parle dans le langage trop intellectuel).

La qualité attendue et celle qu'on **va percevoir** se **mesurent** à l'aide **d'enquêtes** de satisfaction par exemple.

C'est cet ensemble de ce que le prof a dispensé, et de ce que l'étudiant a attendu et perçu qui fait qu'ensemble on fait quelque chose d'intéressant.

C'est pour cela qu'il faut mettre en place une **organisation** :

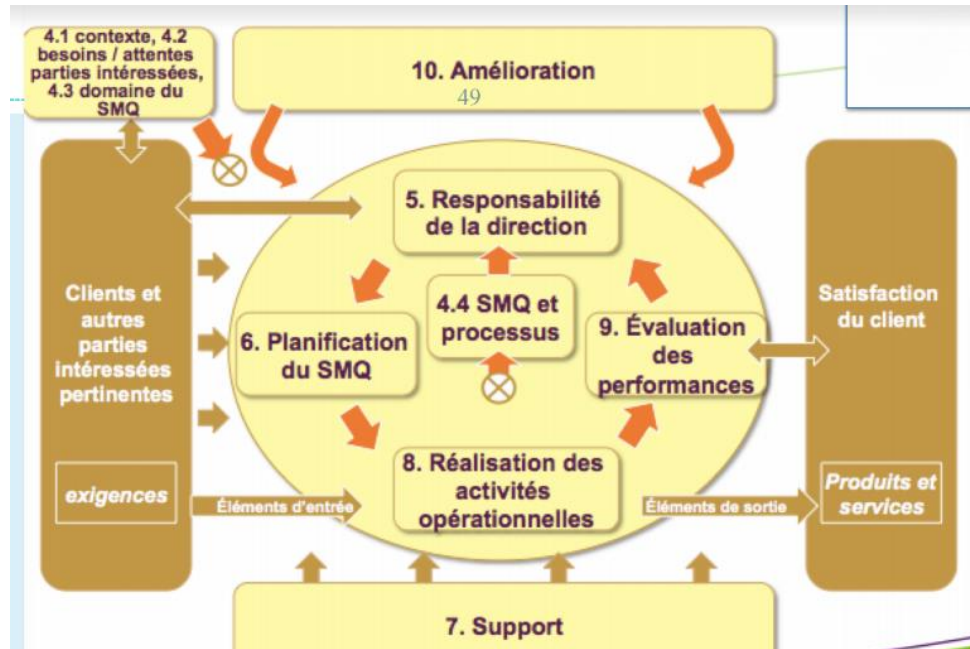


Schéma :

Du côté gauche du schéma, on observe les **exigences** : elles sont attendues par le **client et les parties intéressées**.

Si on poursuit notre exemple précédent, les clients sont les étudiants, et les parties intéressées représentent toutes les personnes qui ont participé à la préparation de ce cours (le responsable de 2e année , la scolarité, service de réservation des salles, service informatique, service de ménage). Ce cours a mobilisé une vingtaine de personnes qui ont **des exigences**. Si par exemple les personnes n'ont pas d'exigences car elles ne sont pas au courant et bien l'amphi n'est pas ouvert pour accueillir les étudiants. Tout ça fait qu'il peut y avoir des dérapages.

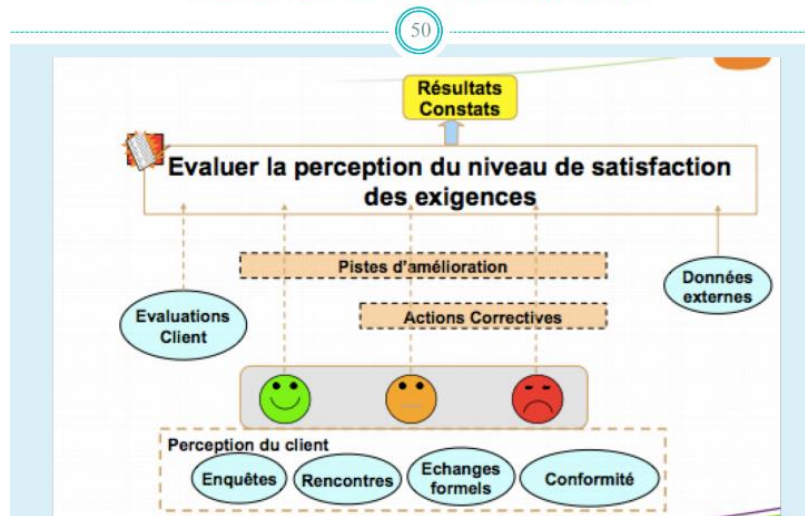
Nous avons tous des attentes et des exigences. L'objectif est d'aller à l'autre bout du schéma et d'obtenir la satisfaction des étudiants. Les étudiants sont satisfaits lorsqu'ils sont content d'apprendre, d'acquérir des compétences et pour cela on observe au milieu du schéma dans le point 4.4 = **au système de management de qualité des processus**.

Ce système est relié à la direction (point 5) représentée par le doyen et la présidence. Si le doyen et la présidence ne nous avaient pas donné les moyens pour réaliser ce cours en visio , il n'y aura que la moitié des étudiants qui auraient pu voir le cours. La direction a pris ses responsabilités, a mis en place des planification, les cours sont réalisés et il ne reste plus qu'à vérifier la satisfaction : **PDCA**.

Au dessus on voit l'amélioration et en dessous les supports (ce dont on a besoin)

Tout ça aboutit à la mise en place d'un système de management de la qualité. L'idée étant d'aller sur la mesure de satisfaction par des enquêtes, des questionnements, par des examens: qui vont signaler si la satisfaction est plutôt bonne (vert) ou mauvaise (rouge). A partir de là c'est aux professeurs de réfléchir et de s'améliorer.

Mesure de la satisfaction



Anecdote :** Lorsque la prof est arrivé dans l'enseignement ses étudiants avaient une moyenne de 18/20. La professeur s'est remis en question en se disant que ses évaluations étaient un peu trop faciles. Ce sont bien les résultats qui lui permettent de vérifier son travail, car elles en fait des statistiques. Si toute la promo s'est trompée dans un passage du cours, elle se remet en question. **C'est toute cette organisation qui permet de progresser.

VI - Les 7 principes à connaître par coeur

Revenons à la politique qualité puisque c'est le socle de base : Lors de cette politique il faut définir des **objectifs**, puis **vérification** si ils sont bien atteints. Cela repose sur **7 principes** qui sont issues de l'**ISO 9001** dans sa version 2015 (à connaître par coeur) :



1. **Leadership** : “il y a t’il un pilote dans l’avion?” le capitaine sert à manager, coordonner , motiver les troupes.
2. **Implication du personnel** : chacun à un intérêt, travail d’équipe.

Par exemple : avec le COVID, l'hôpital s'est rendu compte que les personnes importantes sont celles aussi qui nettoient et qui désinfectent les locaux. Ce sont des personnes qui ont généralement 0 formation ou très peu et qui arrivent en contact d'un pathogène non négligeable, et qui doivent nettoyer l'environnement pour que les patients se contaminent le moins possible. Si ces gens n'avaient pas été rassurés par quelqu'un qui savaient les convaincre et les rassurer, personne aurait nettoyer les locaux.

3. **Approche processus**
4. **L'orientation client**
5. **La prise de décision fondée sur des preuves : très important**

Tout ce qui n'est pas écrit n'existe pas ! Il faut donc tout écrire et ça on peut le ramener aux examens.

Exemple : imaginons qu'un enseignant compte ses copies à la fin de l'examen et se rend compte qui lui manque 2 copies. 2 solutions : soit il les a perdu , soit les élèves ne lui ont pas rendu. C'est pour cela qu'à chaque examen les élèves signent un document afin d'avoir la garantie que la copie existe.

C'est vrai pour des examens mais c'est vrai pour n'importe quelle décision pharmaceutique scientifique.

6. **Processus d'amélioration**

2 types d'amélioration :

- Continue : il y a une organisation en place et il faut faire en sorte qu'elle progresse étape par étape.

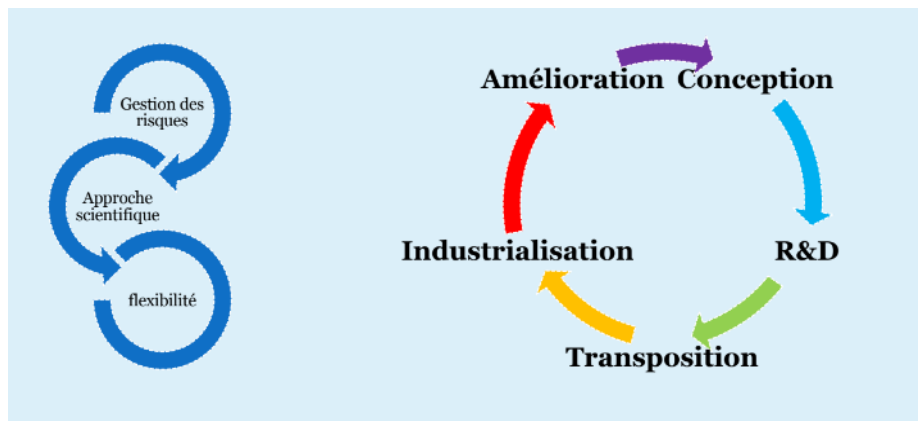
Par exemple : Lors de la vie amoureuse, il peut y avoir de l'eau dans le gaz : 2 solutions soit on fait de l'amélioration continue et chacun fait des efforts, soit on décide de changer de partenaire et là on rentre dans de l'organisation par rupture.

- Rupture

On considère que l'organisation n'est pas bonne donc il faut la changer. Le problème c'est que dans le domaine de la santé (pharmacie, l'officine, les dispositifs médicaux) on a déposé une façon de faire aux autorités tutelles, on sait comment on fabrique un médicament, on sait comment on fabrique un dispositif médical et un produit cosmétique, donc faire de la rupture est compliqué. Ca signifie refaire tous les dossiers, refaire une inspection à la clé... Donc on sera plus en train de faire une amélioration continue que par rupture.

7. **La gestion des parties intéressés** : bien maîtriser ce qui se passe avec tout le monde.

Si on regarde maintenant l'approche pharmaceutique :



La première chose c'est d'avoir une idée , **la conception**. Puis de développer le produit , **la R&D**. Il faut ensuite monter en échelle pour passer des 10g au 10kg, de 10 kg au 100 kg, des 100kg à la tonne donc l'industrialisation puis au fur et à mesure on se rend compte qu'on peut **améliorer** les procédés soit parce que les technologies évoluent soit parce qu'on a eu des idées, soit parce qu'on se rend compte que ce n'est pas parfait.

L'avantage aujourd'hui, c'est qu'on nous demande de **réfléchir** avec nos neurones alors qu'avant il y avait un procédé qui devait être respecté. Or, on ne peut pas avoir les mêmes règles quand on fabrique un produit cosmétique, un dispositif médical, quand on vend dans une officine un cosmétique, un dispositif médical ou un médicament ce n'est pas possible. Quand on analyse une prise de sang sur un patient dont on fait un contrôle parce qu'il va se faire opérer donc il est à 0 pathologie c'est pas la même chose que quelqu'un qui potentiellement a un cancer sur lequel on va vérifier certains marqueurs. La qualité d'analyse doit être la même mais les impacts derrière ne sont pas les mêmes. Tout ça nous fait réfléchir: on ne peut pas comparer toutes les situations donc on doit **analyser les risques**.

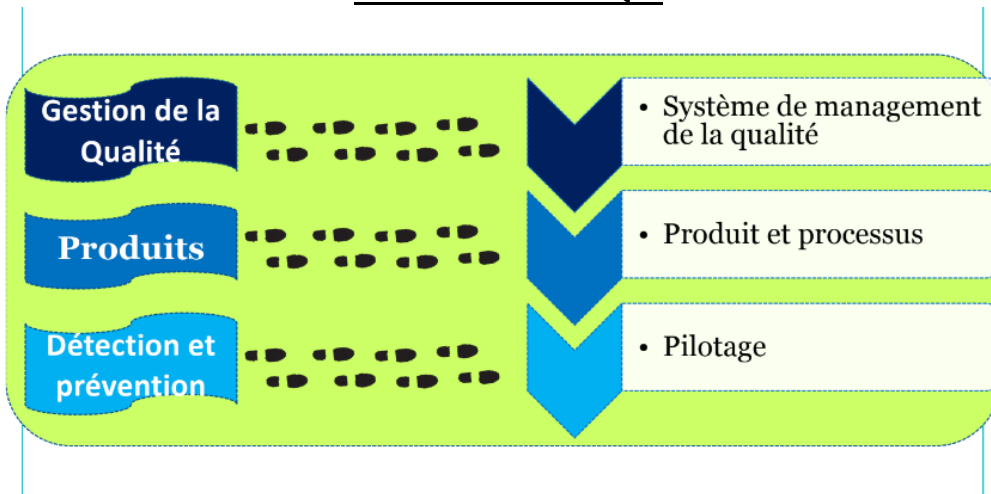
Analyser les risques va faire dire que le texte réglementaire définit un niveau mais peut être qu'au travers de ce qu'on va réfléchir, de ce qu'on connaît du process et des éléments scientifiques, notre niveau d'exigence va devoir le monter d'un cran. A l'inverse, ça peut devoir aussi justifier diminuer un tout petit peu.

Aujourd'hui on nous dit soyez intelligent, réfléchissez avec vos neurones et permettez de mettre en place cette **flexibilité** qui nous permettra d'avoir un système parfaitement adapté au risque que l'on a. Et ça, c'est vraiment l'évolution qu'on a eu dans la qualité et on a un texte spécifique **ICH = ICSH Q10** qui nous a fait évoluer dans cette organisation car au départ on avait de la **gestion de la qualité**.

Gestion de la qualité c'est la présence d'un produit qui soit à l'officine dans la biologie, dans l'industrie, on vérifie qu'il est bien.

Aujourd'hui on a mis en place un **système de qualité** : ça veut dire qu'il y a des pilotes des organisations, des responsables.

Itinéraire vers ICSHQ10

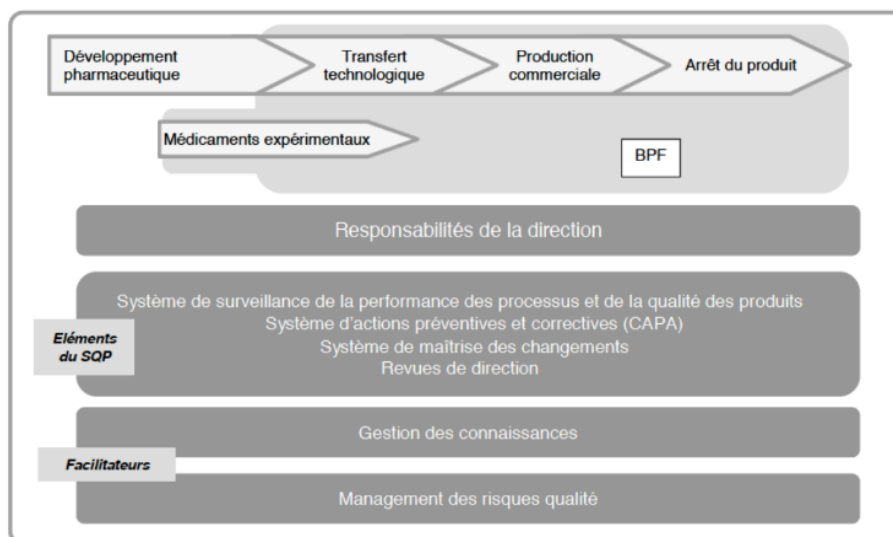


Avant on parlait simplement du **produit** ou service c'est pareil. Et bien aujourd'hui on a le **produit** et **l'organisation** qui va avec. Si on prend l'exemple du cours (qui est en train de se dérouler) dans l'ancienne version on ne parlerait que du cours , à l'heure d'aujourd'hui on ne réfléchit qu'en terme de cours mais avec tout ce que tourne autour (la logistique, le nettoyage...).

Autrefois on essayait de détecter et de prévenir les défauts. Maintenant on a des **indicateurs** en temps réel qui vont nous permettre de voir si il y a une dérive, une fluctuation (optimiste ou pessimiste). Tout ça nous amène à un système beaucoup plus réfléchi dans lequel l'homme ne va plus être un mouton et appliquer bêtement mais va analyser et réfléchir, va prendre en compte les risques.

En terme de risque, si on prend le médicament en tant que tel il va y avoir si on reste basique : **gestion de la qualité, produit, prévention, détection.**

La ligne du haut qui est développement, transfert, production, arrêt du produit. Et puis au milieu on a les médicaments expérimentaux.



Imaginez aujourd'hui si on se pose la question de comment ça se passe la formation d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle molécule : il faut dans un premier temps synthétiser la matière première, et trouver la substance active.

Exemple des antibiotiques : les antibiotiques ne sont pas automatiques car à l'heure actuelle il y a apparition de pleins de résistances bactériennes, qui font que les antibiotiques sont de moins en moins efficaces. Donc on va renvoyer les chercheurs sur les végétaux, les synthèses chimiques pour essayer de trouver des molécules qui fonctionnent.

Anecdote : elle a travaillé avec des créateurs de substances actives: pour entrer dans la zone de préparation, il faut enfiler une combinaison intégrale, masque, cagoule, respirateur car on ne connaît pas la toxicité de la substance. Une fois le travail terminé pour sortir de cette salle : le risque est de se déshabiller en s'intoxiquant car on ne connaît toujours pas l'efficacité et les problèmes que présente la molécule. Il va donc falloir se doucher avec la combinaison de protection, puis de se déshabiller sans toucher l'extérieur de la combinaison, ensuite passer sous une double douche. C'est à ce prix là qu'on a de nouveaux actifs pharmaceutiques.

Quand on parle de médicaments expérimentaux le réflexe que l'on a c'est de penser aux essais d'animaux et humains mais avant d'en arriver là il faut trouver la molécule! Et on arrive à une période de notre vie ou en tant que découverte on commence à avoir fait le tour (de ce que l'on connaît). De plus, que pour la recherche des médicaments expérimentaux, il est important aujourd'hui de faire attention au bien-être animal.

Anecdote : à l'époque où elle travaillait dans la pharmacie, le laboratoire de toxicologie était constitué de lapins et de souris. Il y a 30 ans il n'y avait pas encore la loi bioéthique qui était passé. Les lapins qui servaient de test étaient relâchés dans la nature mais ils sont tous morts car ils s'étaient brisés les reins dans leur petite boîte, par manque de musculature. Ils ont fini par ne plus les relâchés mais les manger. Depuis la loi de bioéthique, on a plus le droit de relâcher les lapins.

Toute la première partie du schéma représente la vie en manière classique que l'on a dans la pharma depuis 40 ans. Puis tout d'un coup on a commencé à réfléchir un peu différemment et à se dire qu'il y avait des responsabilités, la direction, il faut maîtriser organiser le fonctionnement donc on met en place **des processus**, on essaye d'anticiper donc on des actions correctives, préventives , on entendra le terme de **CAPA**. C'est quelque chose de classique , la gestion des CAPA c'est la gestion des actions de coûts et de la prévention. Puis il y a la maîtrise de la connaissance, on en reparlera. On devra savoir manipuler cela lors de nos recherches d'emplois et nos CV.

Donc finalement, on un système de surveillance, un système qualité sur tout le cycle de vie. Ce qui est important à retenir c'est qu'on va avoir **besoin des outils de mesure et de surveillance, de regarder les sources de variations d'analyser les retours qu'on va nous faire, les réclamations, les commentaires** pour au final de protéger la santé.

Exemple du tatouage : les encres de tatouage au fait l'objet de travaux de recherches intenses parce qu'il y a eu une grande mode du tatouage tout en couleur. On s'est rendu compte que ce n'était pas bon pour la santé. Ça a posé un problème au niveau des rayons (lors de cancer). Lors de séance de rayon on fait de tous petits points pour que le rayon touche l'endroit précis

que l'on veut traiter. Ces encres de tatouages réagissent beaucoup en fonction des personnes. On sait rendu compte que ces encres peuvent être toxiques.

Quand on parle de protection de la santé c'est très très large.

On va définir des règles, ces règles visent à **sécuriser les pratiques**, la santé du consommateur.

Il y a aussi quelque chose de très important c'est que tous autant qu'on est en tant qu'étudiant on est tous différents, on est des clones car on a suivi les mêmes études. Ce qui va nous différencier lors de notre recherche de travail se sera les jobs d'été, et la filière que l'on a choisi. Si on regarde TECSAN c'est pas tout à fait pareil, c'est un diplôme à la carte. Ils construisent leurs diplômes en piochant dans toutes les unités d'enseignement. Eux pour le coup sont tous individuellement différents. Mais entre des gens différents et des gens qui sont clonés peu importe, l'objectif est que l'ensemble des étudiants travaillent plus tard de la même manière. **Le mode de fonctionnement doit être homogène.**

Exemple: Imaginez que si on avait un traitement à vie, si le fabricant de médicament, le laboratoire qui analysent les résultats, si les médecins n'avait pas une homogénéité de pratique cela aboutit au scandale du lévothyrox.

Le scandale du levothyrox : à l'origine les médias nous disent attention à ce médicament problème d'excipient et donc la formule n'est pas la même. Or, ce n'était pas ça le problème. Le vrai problème était que la première formule n'était pas stable sur toute la durée de vie du médicament. La courbe du produit ne faisait que décroître au cours du temps. Si le patient devait avoir un dosage 100, s'il prend la boîte dans le mois, le dosage est toujours de 100. Par contre, si on lui a vendu un produit qui est déjà était fabriqué depuis 2 ans le dosage est peut être qu'à 90. Mais le levothyrox est un produit qui se prend sur le long terme. Il faut 2,3 jours pour sentir les effets.

A partir du moment où la formule est devenue stable, les personnes étaient habituées à un dosage plus bas donc les personnes étaient en surdosage. Parce que la molécule ne se dégrade plus comme elle se dégradait. Le médicament n'était pas mauvais c'était juste la formule qui était plus stable. Le levothyrox c'est l'exemple type du besoin **d'homogénéité** de la production. Mais si derrière on a le laboratoire d'analyse biologique médical qui n'est pas fiable dans son dosage, le médecin va dire on va vous monter la dose, on se retrouvera en mode tachycardie, hypertension car le dosage n'aura pas été bon

VII - Conclusion

Donc la santé et toute cette organisation doit être **sécurisée** et **homogène**, on va avoir des sortes de modélisations par processus, avec des règles de vérification, et bien sûr s'améliorer pour pouvoir garantir un produit d'excellente qualité.