

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT

ANNEE : 2013

THESE N° : 14

**« LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION AU SEIN DE
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE MAROCAINE : LE DOSSIER DE
LOT ET LA PROCÉDURE DE LIBÉRATION DE LOT »**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mohammed ATTI

Né le 25 Octobre 1987 à Oued Zem

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : *Procédure de libération de lot - Dossier de lot - Libération de lot - Industrie
pharmaceutique marocaine - BPF.*

MEMBRES DU JURY

Mr. CHABRAOUI Layachi

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

Mr. CHERRAH Yahia

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mr. LMIMOUNI Badreddine

Professeur de Parasitologie

Mr. LAATIRIS Abdelkader

Professeur de Pharmacie Galénique

JUGES

Mme. CHERKAOUI Naoual

Professeur agrégé de Pharmacie Galénique

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(الفرق: من الآية 32)

*LISTE DES
PROFFESSEURS*



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

Conservateur : Dr.Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

11. Mai et Novembre 1982

12. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
13. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
14. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
15. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
16. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

17. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
18. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
19. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
20. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie
21. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie

Décembre 1984

22. Pr. BOUCETTA Mohamed* Neurochirurgie
23. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
24. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
25. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
26. Pr. NAJI M'Barek * Immuno-Hématologie
27. Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

28. Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
29. Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale
30. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
31. Pr. IHRAI Hssain * Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
32. Pr. IRAQI Ghali Pneumo-phtisiologie
33. Pr. KZADRI Mohamed Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

34. Pr. AJANA Ali Radiologie
35. Pr. AMMAR Fanid Pathologie Chirurgicale
36. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE Gastro-Entérologie
37. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq Pneumo-phtisiologie
38. Pr. EL HAITEM Naïma Cardiologie

- | | |
|----------------------------------|------------------------------|
| 39. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 40. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 41. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 42. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 43. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 44. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 45. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 46. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 47. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 48. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 49. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 50. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 52. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 54. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. CHKOFF Rachid | Urologie |
| 56. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 57. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 58. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 59. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 60. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|--|--|
| 61. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 62. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 63. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 64. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 65. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 66. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 67. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 68. Pr. BENSOUA Yahia | Pharmacie galénique |
| 69. Pr. BERRAHO Amina | Ophthalmologie |
| 70. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 71. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 72. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophthalmologie |
| 73. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 74. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 75. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 76. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 77. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 78. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 79. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 80. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |

81. Pr. TAOUIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

82. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
83. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
84. Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
85. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
86. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
87. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
88. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
89. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
90. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
91. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
92. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
93. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
94. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
95. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
96. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
97. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

98. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
99. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
100. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
101. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
102. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
103. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
104. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
105. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
106. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
107. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
108. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumatologie-Orthopédie
109. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
110. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
111. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
112. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
113. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
114. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
115. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
116. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
117. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
118. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
119. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
120. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
121. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
122. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
123. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie

124. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

125. Pr. ABBAR Mohamed*

Urologie

126. Pr. ABDELHAK M'barek

Chirurgie – Pédiatrique

127. Pr. BELAIDI Halima

Neurologie

128. Pr. BRAHMI Rida Slimane

Gynécologie Obstétrique

129. Pr. BENTAHILA Abdelali

Pédiatrie

130. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali

Gynécologie – Obstétrique

131. Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Traumatologie – Orthopédie

132. Pr. CHAMI Ilham

Radiologie

133. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Ophtalmologie

134. Pr. EL ABBADI Najia

Neurochirurgie

135. Pr. HANINE Ahmed*

Radiologie

136. Pr. JALIL Abdelouahed

Chirurgie Générale

137. Pr. LAKHDAR Amina

Gynécologie Obstétrique

138. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie

Mars 1995

139. Pr. ABOUQUAL Redouane

Réanimation Médicale

140. Pr. AMRAOUI Mohamed

Chirurgie Générale

141. Pr. BAIDADA Abdelaziz

Gynécologie Obstétrique

142. Pr. BARGACH Samir

Gynécologie Obstétrique

143. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*

Urologie

144. Pr. BENAZZOZ Mustapha

Gastro-Entérologie

145. Pr. CHAARI Jilali*

Médecine Interne

146. Pr. DIMOU M'barek*

Anesthésie Réanimation

147. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*

Anesthésie Réanimation

148. Pr. EL MESNAOUI Abbes

Chirurgie Générale

149. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Oto-Rhino-Laryngologie

150. Pr. FERHATI Driss

Gynécologie Obstétrique

151. Pr. HASSOUNI Fadil

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

152. Pr. HDA Abdelhamid*

Cardiologie

153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Urologie

154. Pr. IBRAHIMY Wafaa

Ophtalmologie

155. Pr. MANSOURI Aziz

Radiothérapie

156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Ophtalmologie

157. Pr. RZIN Abdelkader*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

158. Pr. SEFIANI Abdelaziz

Génétique

159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*

Radiologie

161. Pr. BELKACEM Rachid

Chirurgie Pédiatrie

162. Pr. BELMAHI Amin

Chirurgie réparatrice et plastique

163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Ophtalmologie

164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Chirurgie Générale

165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*

Parasitologie

166. Pr. GAOUZI Ahmed

Pédiatrie

167. Pr. MAHFOUDI M'barek*

Radiologie

168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Chirurgie Générale

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| 169. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 170. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 171. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 172. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 173. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 175. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 176. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 177. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 178. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 179. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 180. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 181. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 182. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 184. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 185. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 186. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 189. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 190. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 191. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 192. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 194. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 196. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 197. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 198. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 199. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 200. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 201. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 202. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 203. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 204. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 205. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 206. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 207. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |

208. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
211. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
214. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
216. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
217. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
218. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne
225. <u>Novembre 2000</u>	
226. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
227. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
228. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
229. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
230. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
231. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
232. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	² Anesthésie-Réanimation
233. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
234. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
235. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
236. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
237. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
238. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
239. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
240. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
241. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
242. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
243. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
244. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
245. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

246. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
248. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
249. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
250. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
251. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
252. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
253. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
254. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie

255. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
256. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
257. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
258. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
259. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
260. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
261. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
262. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
263. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
264. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
265. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
266. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
267. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
268. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
269. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
270. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
271. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
272. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
273. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
274. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
275. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
276. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
277. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
278. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
279. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
280. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
281. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
282. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
283. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
284. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
285. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
287. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
288. Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
289. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
290. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
291. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

292. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
293. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
294. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
295. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
296. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
297. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
298. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
299. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
300. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
301. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
302. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
303. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale

304. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
305. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
306. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
307. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
308. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
309. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
310. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
311. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
312. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
313. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
314. Pr. IKEN Ali	Urologie
315. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
316. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
318. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
319. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
320. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
321. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
322. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
323. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
324. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
325. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
326. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
327. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
328. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
329. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
330. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
331. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
332. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

333. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
334. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
335. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
336. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
337. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
338. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
339. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
340. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
341. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
342. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
343. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
344. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
345. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
346. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
347. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
348. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
349. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie

350. Pr. KHABOUZE Samira
 351. Pr. KHARMAZ Mohamed
 352. Pr. LEZREK Mohammed*
 353. Pr. MOUGHIL Said
 354. Pr. NAOUMI Asmae*
 355. Pr. SAADI Nozha
 356. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 357. Pr. TARIB Abdelilah*
 358. Pr. TIJAMI Fouad
 359. Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

360. Pr. ABBASSI Abdellah
 361. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 362. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 363. Pr. ALLALI Fadoua
 364. Pr. AMAR Yamama
 365. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 366. Pr. AZIZ Nouredine*
 367. Pr. BAHIRI Rachid
 368. Pr. BARKAT Amina
 369. Pr. BENHALIMA Hanane
 370. Pr. BENHARBIT Mohamed
 371. Pr. BENYASS Aatif
 372. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 373. Pr. BOUKLATA Salwa
 374. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 375. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 376. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 377. Pr. HAJJI Leila
 378. Pr. HESSISSEN Leila
 379. Pr. JIDAL Mohamed*
 380. Pr. KARIM Abdelouahed
 381. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 382. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 383. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 384. Pr. NIAMANE Radouane*
 385. Pr. RAGALA Abdelhak
 386. Pr. SBIHI Souad
 387. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 388. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique

430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne

478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophthalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

DÉDICACES



*A ma chère mère
SAMANI Najat*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur
l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation avec
un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice.*

*Votre calme, votre patience dont j'ai hérité une modeste partie
ont été pour moi le phare pour l'aboutissement de ce travail.*

*Puisse Dieu m'aider pour rendre un peu soit-il
de ce que vous m'avez donné !
Puisse Dieu vous garder longtemps auprès de nous
et vous bénir infiniment !*

*A mon cher père
ATTI M'hamed*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime,
le respect et l'amour que je vous porte.*

*Vous vous êtes investi à me transmettre le sens de la responsabilité,
de la persévérance et de la droiture.*

*Vous nous avez inculqué le sens du sacrifice afin de construire
notre réussite.*

Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude.

*Que Dieu le tout puissant puisse vous bénir, vous accorder une longue vie
pleine de bonheur et de satisfaction*





*À mes chères sœurs
ATTI Nadia et ATTI Sanaa*

*Dernier-né que je suis, vous avez été pleins de patience
et de dévouement envers moi.*

Les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma gratitude.

*Je vous dédie ce travail et vous exhorte au resserrement des liens de la famille
dans l'amour, le respect et le courage.*

Que notre Seigneur vous accorde réussite, bonheur, santé et prospérité !

Aux Familles ATTI et SAMANI

*Je ne saurais vous remercier pour tout le soutien que vous m'avez accordé,
vous avez toujours été présent pour moi.*

*Que ce travail soit témoignage de ma profonde affection, de ma reconnaissance
pour votre soutien durant toutes ces années d'études.*

Puisse Dieu vous accorder santé et prospérité !





A mes meilleurs amis d'enfance

BOUSOIR Mohammed, Youssef et Othman MOQADEM

*Je souhaiterais vous remercier et vous dédier ce travail.
Peu importe la distance, je vous garde au fond de mon cœur.*

*Voyez dans ce travail, le témoignage de ma reconnaissance.
Puisse Dieu vous garder toujours auprès de moi
dans le bonheur et la prospérité !*

A mes amis et confrères

*Faysal, Chérif, Badr, Abd'Elhak, Mourad, Khalid, Yassine, Jihane, Belkisse,
Ghizlane, Meryem, Abou Alae, ...*

*Du Début à la fin vous avez été présent. Vous m'avez accueillie avec sincérité,
et j'ai eu le privilège de trouver une deuxième famille à vos côtés.*

*Voici le reflet de l'amitié, de la bonne entente, et
de l'aboutissement de tous vos efforts pour faire de moi ce que je suis.*

*Ce travail vous ait dédié avec toute ma reconnaissance
et mon amitié sincère.*

*Que le Tout Puissant, notre Dieu, vous comble de joie,
de longévité, de santé !*





Au Conseil des Etudiants en Pharmacie (CEP)

*Un milieu qui m'a permis de consolider les compétences de l'art humain :
responsabilité, discipline, rigueur et humanité.*

*Mes trois années au sein du CEP en tant que Vice-Président et Trésorier sont
une expérience dont je suis fier et satisfait.*

*Je vous dédie ce travail en espérant que vous ne ferez qu'exceller
pour toujours être l'appui de l'étudiant en Pharmacie.*

*A l'ensemble des étudiants du monde qui tendent vers l'excellence
et qui représentent la génération de demain.*

A tous les professeurs auprès de qui j'ai eu l'honneur d'apprendre.

*A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de
ce travail.*

A tous ceux qui me sont chers.

A toutes les personnes non citées et qui savent que je pense à eux.

A tous les musulmans.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse

Monsieur CHABRAOUI Layachi

*Professeur de Biochimie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant la présidence de mon jury de thèse.*

*Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard.
Votre compétence, vos qualités humaines et surtout
la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous une
profonde admiration.*

*Veillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon
profond respect.*





A notre maître et directeur de thèse

Monsieur CHERRAH Yahia

*Professeur de Pharmacologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre investissement dans ce travail et pour la confiance que vous m'avez témoigné en me permettant de traiter ce sujet de thèse.

Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence, votre pragmatisme et surtout vos qualités humaines m'ont beaucoup marquée.

Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles.

Je suis très heureux de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

Veillez recevoir, cher maître, l'expression de ma profonde considération.





A notre maître et juge

Monsieur LMIMOUNI Badreddine

*Professeur de Parasitologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

Vous avez accepté avec gentillesse de juger notre travail et c'est pour nous un honneur de vous avoir dans notre jury.

Permettez-moi de vous remercier pour l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé durant mon stage de quatrième année au sein du Laboratoire de Parasitologie-Mycologie de HMIMV.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon respect les plus profonds.





*A notre Maître et membre du jury
Monsieur LAATIRIS Abdelkader*

*Professeur de Pharmacie Galénique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

C'est pour nous un immense honneur de vous avoir dans notre jury.

*Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté
et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous
une profonde admiration.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail
la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments
les plus respectueux.*





A notre Maître et membre du jury

Madame CHERKAOUI Naoual

*Professeur agrégé de Pharmacie Galénique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi les membres de jury de cette thèse.*

*Permettez-nous de vous témoigner toute notre admiration
pour votre accueil sympathique.*

*Nous vous prions d'accepter l'expression de notre respect et notre
sincère reconnaissance.*





Remerciement spécial

À Madame ALAOUI FDILI Meryem

Enseignante à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance, rigueur et une grande disponibilité.

Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

À Monsieur ES-SEMMAR Rachid

Ex-directeur du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

L'historique de l'industrie pharmaceutique marocaine n'aurait jamais été accompli sans votre aide, votre générosité extrême et votre soutien.

Veillez acceptez ce travail en terme de reconnaissance et de respect.



*LISTES DES
FIGURES
ET
TABLEAUX*

Liste des figures

Figure 1 : *Evolution du nombre d'unités industrielles depuis 1965*

Figure 2 : *Evolution du marché pharmaceutique en millions d'unités*

Figure 3 : *Evolution de l'indice de la production industrielle pour la sous branche de l'industrie pharmaceutique durant la période de 2005 -2009*

Figure 4 : *Evolution du nombre d'emplois directs au sein des industries pharmaceutiques*

Figure 5 : *Evolution du chiffre d'affaire global du secteur hors hôpitaux et alimentation infantile*

Figure 6 : *Les parts de marché en valeur (Dhs) des industriels du secteur pharmaceutique*

Figure 7 : *Schéma représentant le flux des exigences*

Figure 8 : *L'évolution de la démarche qualité dans le temps*

Figure 9 : *Diagramme d'Ishikawa*

Figure 10 : *Exemple d'un Diagramme de Pareto sur les types de défauts*

Figure 11 : *Roue de Deming*

Figure 12 : *Importance de la prévention*

Figure 13 : *Les risques à l'origine des défauts au cours du flux de matière*

Figure 14 : *les éléments concernés par le CQ*

Figure 15 : *Intervention du CQ au niveau du flux de matière*

Figure 16 : *les éléments pris en compte pour l'évaluation du PF par le département de CQ*

Figure 17 : *Représentation schématique de la hiérarchie des documents au sein d'une entreprise pharmaceutique*

Figure 18 : *Les deux types de la documentation et leurs relations successives avec la direction et le personnel exécutant*

Liste des tableaux

Tableau I : *L'évolution de la couverture du marché national*

Tableau II : *Evolution du nombre de grossistes entre 1960 et 1995*

Tableau III : *Les chiffres clés de 2011 concernant l'industrie pharmaceutique*

Tableau IV : *Tableau comparatif entre les éléments des spécifications des MP/AC et celles des PF*

ABBREVIATIONS

AQ : assurance qualité

AC : articles de conditionnement

ADSP : autorisation de débit de spécialités pharmaceutiques

AMM : autorisations de mise sur le marché

AQL : average quality limit

BPD : bonnes pratiques de distribution

BPF : bonnes pratiques de fabrication

BPL : bonnes pratiques de laboratoire

CMP : code du médicament et de la pharmacie

CNPP : conseil national provisoire de la pharmacie

CNOP : conseil national d'ordre des pharmaciens

COP : conseil d'ordre des pharmaciens

COPFR : conseil d'ordre des pharmaciens fabricants répartiteurs

CQ : contrôle qualité

CSP : conseil supérieur de la pharmacie

DMP : direction de médicaments et de pharmacie

GMP : good manufacturing practices

LNCM : laboratoire national de contrôle de médicaments

MSP : ministère de la santé publique

MP : matière première

NQA : niveau de qualité acceptable

PA : principe actif

PI : produit importé

PF : produit fini

PSFI : produit semi-finis importé

QSE : Qualité-Sécurité-Efficacité

SGGC : secrétariat général du gouvernement chérifien

VDC : vide de chaîne

UE : union européenne

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. LE LANCEMENT DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE MAROCAINE ET L'ADOPTION DES NORMES BPF	3
I.1 Historique	4
I.1.1 Avant le protectorat.....	4
I.1.2 Pendant le protectorat	4
I.1.3 La période de 1956 à 1960 [50][27][11] :.....	5
I.2 La naissance de l'industrie pharmaceutique marocaine et des normes BPF	6
I.2.1 La période de 1960 à 1967 :.....	6
I.2.1.1 Les importations	6
I.2.1.2 La naissance de l'industrie pharmaceutique marocaine	7
I.2.1.3 Les privilèges accordés aux fabricants	8
I.2.1.4 La création des firmes pharmaceutiques [43]	9
I.2.1.5 Les débuts de la production	9

I.2.2	La période post 1967 : de la naissance à la maîtrise des normes de qualité	10
I.2.2.1	La naissance mondiale des normes qualité « BPF ».....	10
I.2.2.2	Les actualités nationales de l'époque post 1967.....	13
I.2.2.3	La fabrication sous licence au Maroc	15
I.2.2.4	L'adoption marocaine des normes BPF européennes	19
I.2.2.5	L'industrie pharmaceutique marocaine en chiffres	23

II. LA RESPONSABILITÉ PHARMACEUTIQUE ET L'INSPECTION MINISTÉRIELLE33

II.1	La responsabilité pharmaceutique [29][13]	34
II.1.1	Les conditions d'exercice [13]	34
II.1.2	L'évolution du rôle de la personne qualifiée [38]	35
II.1.3	Le rôle de la personne qualifiée au Maroc [13]	35
II.1.4	Le remplacement de la personne qualifiée [13].....	36
II.2	L'inspection des établissements pharmaceutiques industriels	37
II.2.1	L'objectif général [72]	37
II.2.2	La qualification des Pharmaciens Inspecteurs	38
II.2.3	L'organisation de l'inspection [72]	38
II.2.4	La mission d'inspection	39

II.2.5	Déroulement de l'inspection.....	39
II.2.5.1	La réunion d'ouverture [72] [55]	39
II.2.5.2	Les responsables du site inspecté [72] [13].....	40
II.2.5.3	La réunion de clôture	40
II.2.6	Le rapport d'inspection	40
III.	QUALITÉ ET ASSURANCE QUALITÉ.....	42
III.1	La qualité.....	43
III.1.1	Définition générale.....	43
III.1.2	La qualité pharmaceutique	44
III.1.3	Evolution historique de l'approche qualité	45
III.1.3.1	L'ère du tri : des années 40 aux années 60	45
III.1.3.2	L'ère du contrôle : des années 60 aux années 80.....	46
III.1.3.3	L'ère de l'amélioration : des années 80 à aujourd'hui.....	46
III.1.4	Quelques outils de la qualité.....	48
III.1.4.1	Le Brainstorming ou déballage d'idée.....	48
III.1.4.2	La fiche de relevés	49
III.1.4.3	La méthode QQQQCPC [58]	50
III.1.4.4	Le diagramme Causes-Effet.....	51
III.1.4.5	Diagramme de Pareto ou loi 80-20	51

III.1.4.6	Autres outils	52
III.2	Assurance qualité	53
III.2.1	Définition	53
III.2.2	En industrie pharmaceutique :	53
III.2.2.1	Assurance qualité de conception.....	54
III.2.2.2	Assurance qualité de conformité.....	54
III.2.2.3	Assurance qualité réglementaire	55
III.2.3	Quelques outils de l'assurance qualité	55
III.2.3.1	BPF :	55
III.2.3.2	La roue de Deming	55
III.2.3.3	AMDEC	57
III.2.3.4	Autres outils	57

IV. LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION.....58

IV.1	Personnel : Main d'œuvres.....	61
IV.1.1	Répartition des tâches et des responsabilités	61
IV.1.1.1	Les postes clés	62
IV.1.2	Formation.....	62
IV.1.3	Hygiène du personnel	63

IV.2	Locaux et matériels	64
IV.2.1	Locaux.....	64
IV.2.1.1	Zones de production	64
IV.2.1.2	Zones de stockage.....	66
IV.2.1.3	Zone de contrôle de la qualité.....	67
IV.2.1.4	Zones annexes	67
IV.2.2	Matériel	67
IV.2.2.1	Étalonnage	68
IV.2.2.2	Nettoyage.....	68
IV.2.2.3	Qualification	68
IV.3	Production	69
IV.3.1	Généralités	69
IV.3.2	Prévention des défauts pendant la fabrication	70
IV.3.2.1	Les contaminations croisées	72
IV.3.3	Achats	73
IV.3.4	Réception des fournitures	73
IV.3.4.1	Contrôle à réception.....	74
IV.3.4.2	L'étiquetage	74
IV.3.5	Quarantaine	75

IV.3.6	Magasin de stockage des MP et AC	75
IV.3.7	Pesée	76
IV.3.8	Opérations de fabrication	76
IV.3.8.1	Avant de commencer	76
IV.3.8.2	Pendant	76
IV.3.8.3	Après.....	77
IV.3.9	Opérations de conditionnement	77
IV.3.9.1	Avant de commencer	77
IV.3.9.2	Pendant	77
IV.3.9.3	Après.....	77
IV.3.10	Stockage et expédition	78
IV.4	Contrôle qualité	79
IV.4.1	Caractéristiques générales du département de CQ.....	81
IV.4.1.1	Le CQ du flux de matière	81
IV.4.1.2	Evaluation de la conformité du PF avant sa libération.....	82
IV.4.2	Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle qualité	83
IV.4.2.1	Documentation	83
IV.4.2.2	Echantillonnage	84
IV.4.2.3	Le contrôle.....	84

IV.4.2.4	Programme de suivi de la stabilité.....	85
IV.5	Documentation	87
IV.5.1	Les caractéristiques de la documentation	87
IV.5.2	Les différents types de documents	88
IV.5.2.1	Manuel qualité :	89
IV.5.2.2	Procédures générales :	89
IV.5.2.3	Procédures opérationnelles :	89
IV.5.3	La gestion documentaire [5]	91

V. RÉDACTION DE LA PROCÉDURE DE LIBÉRATION.....92

V.1	Page de distribution.....	93
V.2	Références	94
V.3	Définitions et abréviations	94
V.3.1	Définitions.....	94
V.3.2	Abréviations	94
V.4	Objectif et domaine d'application	95
V.4.1	Objectif	95
V.4.2	Domaine d'application.....	96
V.5	Logigramme	96

V.6	Description détaillée de la procédure	98
V.6.1	Responsabilités	98
V.6.2	Déroulement.....	98
V.6.2.1	Lancement d'un lot	98
V.6.2.2	Revue du dossier de lot.....	105
V.6.2.3	Décision de libération	107
V.6.2.4	Saisie des produits libérés sur un système informatique (exemple Adonix).....	108
V.6.2.5	Livraison des PF libérés au magasin PF	108
V.6.2.6	Cas des produits non conformes	109
VI.	DOSSIER DE LOT	111
VII.1	Dossier de lot.....	112
VII.1.1	Définition du lot.....	112
VII.1.2	Définition du dossier de lot.....	112
VII.2	Les éléments constitutifs d'un dossier de lot.....	112
VII.2.1	Dossier de fabrication de lot [7]	113
VII.2.1.1	Formule de fabrication et instructions de fabrication.....	113
VII.2.2	Dossier de conditionnement de lot [7].....	114
VII.2.2.1	Instructions de conditionnement	115

VII.2.3	Dossier de contrôle [7].....	116
VII.2.4	Les relevés, comptes rendus ou enregistrements [7]	118
VII.2.5	La décision sur le devenir du lot :	119
VII.3	Cas de produits stériles [7]	119
VII.3.1	Libération paramétrique des produits stériles	120
VII.4	Archivage des dossiers de lot, conservation des échantillons et traçabilité de lot	121
VII.4.1	Archivage des dossiers de lot.....	121
VII.4.2	Conservation des échantillons [7].....	122
VII.4.2.1	Ligne directrice N° 19 des BPF «échantillon de référence et échantillon modèle» [7].....	122
VII.4.2.2	Conditions de conservation :	123
VII.4.3	La traçabilité du lot [2]	124
	CONCLUSION	125
	RESUMÉ	127
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	131

INTRODUCTION

La recherche de la qualité a débuté avec l'essor de la fabrication industrielle issue des très grandes poussées technologiques. Les multiples approches qualité, toujours en évolution, tente de suivre le rythme de la cadence productive croissante. En industrie pharmaceutique, l'objectif principal est de reproduire la qualité du médicament prototype ayant servi pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) selon les règles de bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. [7]

Dans le présent travail on va retracer l'état de l'industrie pharmaceutique marocaine avant et après son évolution marquée par l'adoption des règles du guide des bonnes pratiques de fabrication européenne «BPF» comme une exigence de qualité réglementaire. Ainsi que les responsabilités du fabricant et de l'inspection en fonction du code de médicament et de la pharmacie (loi17-04).

Ensuite on va rappeler les principes et quelques outils pratiques de la qualité et de l'assurance qualité (AQ).

Après on va consacrer la troisième partie aux règles des BPF, dans une logique qui permettra au lecteur d'une part de connaître les dispositions réglementaires que le fabricant doit respecter et deuxièmement de pouvoir suivre le flux de matière ou circuit du produit de la réception des matières premières (MP) jusqu'à la libération du lot.

Enfin, on va exposer dans les deux derniers chapitres simultanément la rédaction d'un exemple type de la procédure de libération et la composition du dossier de lot qui constitue la base sur laquelle le pharmacien responsable de l'établissement industriel, va se fonder pour certifier la conformité de la production des médicaments par rapport aux exigences du dossier d'AMM.

**I. LE LANCEMENT DE L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE MAROCAINE
ET L'ADOPTION DES NORMES BPF**

L'industrie pharmaceutique ou l'établissement pharmaceutique industriel est défini par la loi 17-04 au niveau de l'article 74 comme étant tout établissement disposant d'un site de fabrication et effectuant les opérations de fabrication, d'importation, d'exportation et de vente en gros des médicaments et, le cas échéant, la distribution en gros. [13]

I.1 Historique

La pharmacie au Maroc a connu une grande évolution. La production pharmaceutique a évolué en trois périodes distinctes par rapport au protectorat français (1912-1956). Mais, ce n'est que durant les années soixante que le secteur pharmaceutique industriel a connu son véritable lancement, résultat de la politique pharmaceutique entamée, privilégiant la production par substitution aux importations. [65]

I.1.1 Avant le protectorat

Le système de soins de la population marocaine était exclusivement traditionnel se basant sur la médication par les plantes et les animaux, héritée d'un patrimoine culturel très ancien. [11][27][43] L'activité préopératoire et commerciale des drogues était exercée par les Aachabats et les Attaras équivalents à l'épicier apothicaire en Europe. Les Muhtassib et Amine veillaient, au respect des bonnes pratiques de fabrication des médicaments. [46][50]

I.1.2 Pendant le protectorat

La production pharmaceutique industrielle marocaine était insignifiante à cette époque, elle n'existait qu'au niveau de la Pharmacie Centrale. Ses références étaient établies sur la base de la nomenclature des médicaments des forces armées

françaises d'occupation, destinées aux hôpitaux militaires et aux populations civiles. [50]

L'importation et la distribution en gros de produits pharmaceutiques demeuraient alors une activité libre au Maroc puisque les officinaux importaient les médicaments de leurs pays d'origine. [27]

Les rares unités industrielles qui avaient été créées, pendant la deuxième guerre mondiale, ont dû transférer leurs activités en métropole. Néanmoins, il a été maintenu localement une production pharmaceutique à base d'extraits d'organes d'animaux entrant dans la fabrication de poudres nécessaires à l'opothérapie, et à base d'extraits de végétaux pour la conception des produits médicaux codex, ainsi que la production d'extraits aromatiques. [27]

Le 14 janvier 1950 un Dahir fut promulgué portant sur la réglementation de la fabrication, la vente, la distribution des vaccins, des sérums thérapeutiques et des divers produits biologiques. On assimilait pour la première fois ces produits aux médicaments. [11]

I.1.3 La période de 1956 à 1960 [50][27][11] :

La fin du protectorat fut suivie de cette courte période de transition, pendant laquelle se sont établies la réorganisation et la réunification de l'exercice de la pharmacie.

Le premier Dahir promulgué du gouvernement indépendant était celui du 15 novembre 1957 pour suspendre le Conseil Supérieur de la Pharmacie (CSP) et nommer le Conseil National Provisoire de la Pharmacie (CNPP) appelé à assumer les nouvelles responsabilités.

Ce fut une époque de réflexion, marquée par l'organisation de la première conférence nationale de la santé les 18, 19 et 20 avril 1959 pour réglementer la profession de la pharmacie.

La promulgation du dahir du 19 février 1960 (comportant 24 articles) a permis d'atteindre les objectifs fixés par la conférence, réglementant ainsi toutes les professions médicales (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et herboristes) et constituant pendant près d'un demi-siècle le texte de base et de référence de la pharmacie au Maroc.

I.2 La naissance de l'industrie pharmaceutique marocaine et des normes BPF

I.2.1 La période de 1960 à 1967 :

Cette période, qui a duré sept ans, a pu consolider les acquis mais également elle a permis la concrétisation de la mise en place progressive de l'industrie pharmaceutique au Maroc. [27][51]

I.2.1.1 Les importations

Durant cette époque, le Maroc se contentait d'importer la quasi-totalité des médicaments, pour couvrir les besoins de la population, par l'intermédiaire de simples comptoirs commerciaux qui se chargeaient de leur répartition auprès des grossisteries et des pharmacies. [22] [51]

Le premier texte publié par le CNPP fut la circulaire de l'industrialisation qui définissait les conditions d'octroi des visas ou Autorisations de Débit de Spécialités Pharmaceutiques (ADSP) (actuellement nommées Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)).

Cette circulaire institua la commission de visas en 1960 présidée par le Secrétaire Général du Ministère de la Santé Publique (MSP). Mais la publication du décret sur les visas ne vit le jour que vingt ans plus tard, le 6 mai 1977. [50][28] [15]

Mais cette dépendance à l'égard des importations ne pouvait satisfaire les pouvoirs publics à l'heure où la majorité des pays recherchaient la maîtrise et l'autosuffisance en matière d'approvisionnement en médicaments. [51]

1.2.1.2 La naissance de l'industrie pharmaceutique marocaine

En octobre 1965, un changement radical s'opéra annonçant l'installation d'une véritable industrie pharmaceutique. En effet deux circulaires ministérielles ont été promulguées pour réglementer l'importation des spécialités pharmaceutiques, ils s'adressaient aux importateurs qui jouissaient d'une dérogation pour cela. [43][27][51]

Ces deux circulaires imposèrent aux importateurs la fabrication locale progressive des différentes formes pharmaceutiques simples pour continuer à profiter de la dérogation d'importation. C'est ainsi que commença la fabrication des sirops, solutions buvables, poudres, granulés, pommades, suppositoires, comprimés et dragées. [43]

Le Ministère n'autorisa à l'importation que les molécules nécessitant une technologie sophistiquée et ceux consommés en petites quantités, pour pallier aux lourds investissements exigés pour leur fabrication (les spécialités soumises au régime du tableau A, les substances vénéneuses, les formes injectables, et les stupéfiants). [27][51]

C'est ainsi que ces circulaires de l'industrialisation incitèrent pour leur part les importateurs à se convertir progressivement en producteurs, [50] une décision qui a permis de :

- limiter de façon considérable le nombre de médicaments qui existaient sur le marché,
- et d'assurer progressivement une autosuffisance en matière de médicaments.

Le passage du stade artisanal au stade véritablement industriel fut définitivement engagé, les pionniers de cette industrie étaient souvent des officinaux. [50]

1.2.1.3 Les privilèges accordés aux fabricants

L'industrie pharmaceutique a pu bénéficier de quelques avantages précieux tels que :

- la souplesse administrative : l'engagement à concrétiser la réalisation du projet industriel par étapes successives, sous le contrôle des services de l'inspection, suffisait à l'administration pour accorder une autorisation temporaire,
- l'amortissement accéléré ou la constitution de provisions,
- la protection douanière,
- et la volonté politique : qui sera confirmée et soutenue par le discours royal prononcé, ultérieurement, à l'occasion de la fête du Trône du 03 Mars 1969. [27]

Toutes les conditions ont été réunies afin que les principaux laboratoires des pays industrialisés s'engagent aux côtés des pharmaciens marocains dans le cadre d'un partenariat fructueux. Plusieurs unités virent le jour en débutant tout en bas de l'échelle et avec des moyens très modestes. [50]

1.2.1.4 La création des firmes pharmaceutiques [43]

La participation des firmes étrangères se fait suivant quatre modalités :

- Création de filiale,
- Participation au capital,
- Contrat de licence,
- Vente de technologie : très rare.

L'industrie pharmaceutique marocaine est le résultat de la combinaison des trois premières modalités. Certains laboratoires sont des filiales des maisons mères (Roche par exemple), mais le plus souvent le transfert de technologie s'est effectué par un accord contractuel appelé « contrat de licence ».

1.2.1.5 Les débuts de la production

C'est après l'installation des firmes pharmaceutiques étrangères que commença la production des médicaments sur le territoire marocain. La plupart des industries fabriquaient sous contrat de licence.

Le « **contrat de licence** » comporte l'exploitation du brevet avec assistance technique pour le « know-how » de formulation et de procédés de contrôle en échange d'un versement de redevance (Royalties variant de 3 à 10% du prix de vente) en plus du respect de certaines obligations :

- la clause d'achat : obligation de s'approvisionner des MP fournis par le laboratoire commettant ou par une source désignée par lui,
- la restriction aux exportations qui ne peuvent se faire qu'après accord du commettant. **[43]**

Les premières productions étaient destinées essentiellement aux marchés de l'état. La production se diversifia ensuite progressivement et devint plus variée, une

situation qui nécessitait des investissements qui ont permis graduellement d'arriver à la véritable usine de production. Les normes qualité et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) n'existaient pas durant cette époque, l'industrie a su se développer étape par étape. [50]

La fabrication était limitée au début aux formes pharmaceutiques simple jusqu'en 1972 où une circulaire ministérielle indiqua de l'obligation de fabriquer les spécialités des tableaux A et B. La fabrication des formes injectables n'est devenue obligatoire qu'en 1976. [43]

I.2.2 La période post 1967 : de la naissance à la maîtrise des normes de qualité

I.2.2.1 La naissance mondiale des normes qualité « BPF »

La qualité des produits pharmaceutiques a été une préoccupation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis sa création en 1948, surtout lors de l'apparition des problèmes liés à la qualité des médicaments entrant dans le commerce international. Elle est le précurseur des normes BPF. [71]

Les BPF sont une partie importante d'un système complet d'assurance de la qualité. Elles représentent la norme technique sur laquelle est basé le « *Système OMS de Certification de la Qualité des Produits Pharmaceutiques Entrant dans le Commerce International* ». [71]

L'approche de l'OMS vis-à-vis BPF énonce qu'il y a un besoin pour une « *approche globale de l'assurance de la qualité, qui, tout en conservant assez de rigueur, a dû être adaptée aux besoins et à la situation économique des pays en développement* ». [34]

Le premier projet de texte de l'OMS concernant les BPF a été préparé en 1967 par un groupe de consultants à la demande de la Vingtième Assemblée Mondiale de la Santé (résolution WHA20.34). Il a ensuite été soumis à la Vingt-et-unième Assemblée Mondiale de la Santé sous le titre «projets d'exigences en matière des BPF dans la fabrication et le contrôle qualité des médicaments et des spécialités pharmaceutiques » et il a été accepté. [71]

Le texte révisé fut discuté par le Comité d'Experts des Spécifications Relatives aux Préparations Pharmaceutiques de l'OMS en 1968 et publié en annexe à son vingt-deuxième rapport. Ce projet de texte a été développé au cours des années 1967 et 1969. [71]

Le 25 juillet 1969, lorsque l'Assemblée Mondiale de la Santé a recommandé la première version du «**Système OMS de Certification de la Qualité des Produits Pharmaceutiques Entrant dans le Commerce International** » dans la résolution WHA22.50, elle a accepté en même temps le texte des «BPF» en tant que partie intégrante du système. [71]

Toutefois, il existe actuellement de nombreuses versions différentes de BPF en usage dans le monde. Alors que les pays de plus en plus tentent d'améliorer les standards au sein de leurs industries pharmaceutiques, ils ont tous traverser le stade de vouloir avoir leurs propres lignes directrices. Les pays ont développés ces versions, il y a 30 ans, lorsque le concept de qualité de fabrication a été mis en place. [34]

a) **BPF-OMS [34]**

Les directives de l'OMS sont la norme minimale de base qui devrait être atteinte par un pays qui fabrique localement des produits pharmaceutiques. Un certain nombre de pays d'Afrique et la Communauté des États Indépendants (CEI) ont adapté cette norme comme une exigence nationale.

Cependant, en pratique, il est uniquement applicable aux pays qui n'ont pas l'intention d'exporter leurs produits à grande échelle. Dans de nombreux pays, il n'est pas accepté comme une norme appropriée pour les importations.

b) BPF-EU [34]

Les principes des BPF au sein de l'Union Européenne (UE) sont fixés dans la directive 91/356/CEE. La directive couvre tous les médicaments vendus dans l'UE, y compris les produits importés d'ailleurs et les produits fabriqués dans l'UE en vente ailleurs.

Les BPF françaises ont rejointes celles de l'UE en 1992.

c) Les autres guides BPF [34]

i. BPF-USA

Les exigences des BPF relatives aux produits pharmaceutiques fabriqués et/ou vendus aux Etats-Unis sont établies dans le code des réglementations fédérales (Code of Federal Regulations) en 1976.

ii. BPF-UK

Le premier guide à être produit au Royaume-Uni a été publié en 1971.

iii. BPF-Australie

Le Code australien des BPF a d'abord été publié en 1969, principalement comme un instrument destiné à être utilisé par les inspecteurs impliqués dans la délivrance des autorisations pour les usines pharmaceutiques.

iv. BPF-Monde arabe

Un certain nombre de pays du Moyen Orient ont leurs propres directives.

v. Autres BPF

Japon, Inde, etc.

1.2.2.2 Les actualités nationales de l'époque post 1967

a) La création du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM)

Les deux années qui ont suivi la publication des deux circulaires ministérielles de 1965 ont permis également d'élaborer deux projets de grandes envergures : **[43][27][28][50]**

- Création du Laboratoire Nationale de Contrôle des Médicaments et des Spécialités pharmaceutiques, actuellement Laboratoire Nationale de Contrôle des Médicaments (LNCM) en 1969 par décret n°2-72-373 du 24 avril 1974 qui fixe ses prérogatives,
- Ouverture de la section pharmacie à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat plus tard en 1987.

Le LNCM est chargé d'effectuer les déterminations analytiques et les essais que nécessite le contrôle des médicaments et des spécialités pharmaceutiques, objets de pansements et tous autres articles destinés à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire, et de contribuer à l'enseignement médico-pharmaceutique. **[36]**

Actuellement il est: **[64]**

- accrédité ISO 17025,
- inscrit sur la liste des laboratoires officiels de l'OMS « Europe Sud », **[55]**
- membre observateur de la Pharmacopée Européenne,

- laboratoire de référence de la ligue arabe,
- membre du réseau des laboratoires nationaux européens du contrôle des médicaments.

b) Fixation du mode de calcul des prix

Par la suite l'arrêté ministériel du 18 septembre 1969 fixa le mode de calcul des prix des spécialités pharmaceutiques fabriquées et conditionnées au Maroc et destinées à l'usage de la médecine humaine ou vétérinaire et déterminant le stock de sécurité. [43][28]

c) La marocanisation des cadres de l'industrie pharmaceutique

Le Conseil d'Ordre des Pharmaciens (COP) est institué pour remplacer le CNPP par le Dahir portant loi n° 1-75-453 du 17 décembre 1976, regroupant tous les pharmaciens autorisés à exercer à titre privé dans les conditions prévues par la législation réglementant l'exercice de la profession. [28]

En concordance avec la politique de marocanisation des cadres de l'industrie pharmaceutique, le COP décréta de façon unilatérale qu'aucun pharmacien étranger quittant le Maroc ne serait remplacé par son confrère étranger sans qu'il ne soit remplacé par un pharmacien marocain. C'est ainsi que le pharmacien étranger était autorisé à exercer en qualité de responsable de laboratoire en même temps qu'un pharmacien marocain à ses côtés faisant office d'adjoint pendant deux ans. Une fois cette période écoulée le pharmacien marocain prenait le poste de pharmacien responsable pendant que l'étranger devenait son adjoint. Après une nouvelle période de deux années, le pharmacien marocain restait seul responsable du laboratoire. [50]

Ce fut durant cette période que le nombre des pharmaciens étrangers qui avaient cessé l'exercice de leur profession au Maroc furent remplacés par des pharmaciens de nationalité marocaine. À la fin du protectorat, il y avait sur l'ensemble du territoire 350 officinaux dont seulement 30 à 40 marocains. Ce rapport s'est inversé et dès 1976, le Maroc comptait 350 pharmaciens dont 90 étrangers. [50][27]

1.2.2.3 La fabrication sous licence au Maroc

a) Le transfert de la technologie et de l'expérience

Les firmes étrangères installées au Maroc « fabriquaient sous licence » leurs produits pharmaceutiques. En effet, cette fabrication exigeait aux industriels marocains de se conformer aux « procédés de fabrication et de contrôle » fournis par les laboratoires commettants, eux qui respectaient les BPF dans leur pays d'origine, étant comme indispensable pour la présentation du dossier d'ADSP ou de visa. [43][19]

L'assistance des laboratoires commettants avait l'objectif de veiller au respect des conditions de fabrication et de contrôle des produits fabriqués localement qui devaient respecter les normes du dossier de visas. Cette assistance technique inespérée de l'étranger et particulièrement en faveur des licences françaises, allemandes, suisses, italiennes, espagnoles etc., a permis, progressivement, le transfert de: [57]

- **la technologie Nord-Sud** représenté par le matériel adéquat pour la fabrication et le contrôle de la production, afin de garantir la conformité de la qualité fabriquée avec les normes techniques du dossier de visas,
- **les compétences techniques** (savoir-faire) acquis par les formations des cadres pharmaceutiques.

Ainsi, cette « fabrication sous licence » a permis à l'industrie pharmaceutique de forger son savoir-faire et de s'équiper du matériel adéquat.

b) La qualité de la production

L'état marocain n'exigeait pas encore de façon réglementaire les BPF comme normes de qualité pour la fabrication des médicaments, malgré qu'ils aient été publiés par l'OMS en 1969.

On pourrait quand même bien se demander quant à la qualité des médicaments avant l'adoption des BPF comme normes de qualité, mais la qualité et le médicament sont indissociables, le médicament a toujours été fabriqué selon des normes de qualité. **[59]**

Au Maroc, le dossier de la qualité avait fait l'objet d'analyses et de débats longuement entretenus dans le cadre de cellules de réflexion sur la politique du médicament initiée par le Ministère de la Santé Publique (MSP), les industriels et les organismes professionnels depuis les années 70-80. C'est ainsi qu'une information sur la situation des unités industrielles de production sur le plan de leur infrastructure, leur équipement et leur encadrement en personnel ainsi que leur niveau d'assurance qualité avait conduit à la nécessité d'adapter les structures aux normes internationales qui font autorité dans le domaine particulièrement en Europe et aux Etats unis d'Amérique. **[19]**

Toutefois, il faudra rappeler que les unités pharmaceutiques existantes et leurs productions subissaient des contrôles internes et externes.

i. Contrôles internes :

- **Système assurance qualité** : il fait office d'autocontrôle et représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise. Il consiste en : **[5]**
 - un suivi correct des BPF,
 - une description claire de toutes les opérations,
 - une responsabilité bien définie de la direction,
 - une validation des opérations de contrôle des matières intermédiaires,
 - une autorisation de la personne qualifiée avant toute libération des médicaments.
- **Le laboratoire de contrôle qualité** : propre à chaque industrie, il s'assure de la conformité de la MP, des Produits Semi-Finis (PSF) et des AC lors de la réception, mais également de celle du PF. En plus, le laboratoire vérifie également la qualité microbiologique des eaux, du matériel et des locaux de fabrication. **[16]**

ii. Contrôles externes [16] :

- **Contrôle des laboratoires commettants** : des audits de qualité pour les produits fabriqués localement sous licence, **[62]**
- **Contrôle du MSP** par :
 - Inspection des unités de fabrication et des circuits de distribution par des pharmaciens inspecteurs,
 - Contrôle des médicaments, des produits destinés aux services de la santé publique ou vendus dans les pharmacies par le LNCM.

En principe, les BPF sont donc assurées dans leurs impératifs techniques essentiels.

c) Les résultats

L'industrie pharmaceutique marocaine a su exploiter les transferts de technologie et de savoir-faire pour améliorer davantage son arsenal productif. On va citer quelques-uns de ses acquis jusqu'à 1993:

- plus de 300 laboratoires étrangers ont été représentés, [43]
- quelques 3000 spécialités, appartenant à environ 30 formes galéniques différentes et correspondant à un grand éventail de familles thérapeutiques, ont été fabriquées, [8]
- la conception de ses propres lots de médicaments génériques, les autorisations de commercialisation pour les génériques délivrées chaque année par le MSP ont passé de 18 en 1989 à 46 en 1992, [43]
- une partie de la production était exportée, [43].
- la couverture des besoins locaux (Cf. Tableau I).

Tableau I : *L'évolution de la couverture du marché national* [43]

Année	Taux de couverture du marché
1966	15%
1974	62%
1982	80%
1991	85%

Parallèlement à la croissance de l'industrie pharmaceutique nationale, il y'a eu un développement du secteur de distribution représenté par les sociétés grossistes-répartiteurs. (cf. Tableau II)

Tableau II : Evolution du nombre de grossistes entre 1960 et 1995 [65]

Année	1960	1977	1987	1988	1991	1995
Nombre de grossistes	3	4	12	21	26	27

1.2.2.4 L'adoption marocaine des normes BPF européennes

a) Une demande des industriels

Les industriels n'ont pas attendu qu'on leur impose les BPF pour se pencher sur le problème de la qualité, ils ont fait l'initiative. C'est en janvier 1993 que le Conseil des Pharmaciens Fabricants Répartiteurs (COPFR) formula la demande d'application des BPF auprès du MSP. [59]

i. Pourquoi cette demande [50] ?

Il est évident que l'intérêt croissant de l'industrie pharmaceutique marocaine pour la qualité a un coût. Mais cette motivation s'expliquait principalement par la crainte des industriels de voir leur structure désarmée face à la concurrence qui allait leur être imposée par des pays tels que l'Inde, le Pakistan, lors de :

- la libéralisation prochaine du commerce extérieur,
- l'élimination des barrières douanières,
- l'engagement politique du pays dans les accords euro-méditerranéens signés.

Tous ceux-ci, imposèrent une nouvelle stratégie à emprunter par l'industrie pharmaceutique nationale. La mise à niveau de l'outil de production vers des normes de qualité reconnus internationalement était le seul garant de sa pérennisation.

b) La promulgation des BPF

Les pharmaciens avaient à choisir entre les différentes versions des BPF qui existaient à travers le monde, celles de l'OMS, du Health Institute anglais, de la FDA américaine (Food and Drug Administration), de l'Union Européenne, etc.

Le choix s'est finalement porté sur la « version européenne » vu les accords de partenariats qui lient le Maroc aux pays de l'Union Européenne (UE). Ce choix facilitera la circulation dans ces pays du médicament fabriqué au Maroc. [59]

C'est ainsi qu'il avait été décidé, en concertation avec les partenaires du COPFR d'adopter les « **BPF européennes** » comme normes nationales de fabrication des produits pharmaceutiques, par promulgation du circulaire du MSP N° 36 DRC /10 du 31 /07/ 1995.

Les investissements très lourds imposés par le respect des normes qualité, ont accompagné cette adoption.

c) La circulaire ministérielle [59]

La **circulaire ministérielle N° 36 DRC /10 du 31 /07/ 1995** précise les modalités d'application des BPF. Elle souligne que les BPF européennes sont celles qui vont être adoptées, les industriels devraient se référer à la dernière édition.

Au début, elle précise que la qualité des médicaments fabriqués au Maroc est assurée par :

- les conditions particulières de fabrication, de conditionnement, de détention et de commercialisation conformément aux dossiers agréés par la commission des visas,
- le service d'inspections de la pharmacie,
- le LNCM.

Elle rappelle ensuite que l'OMS a établi les principes fondamentaux des pratiques de bonne fabrication pour « garantir la qualité des médicaments entrant dans le commerce international », et que les BPF sont un outil d'assurance qualité des médicaments qui énoncent les règles de base pour la fabrication industrielle.

***i. Les modalités d'application des BPF :
«le calendrier triennal » [59] [65]***

Un délai de « trois ans » fut accordé aux sociétés pharmaceutiques pour répondre aux critères des BPF. De sa part, le service d'inspection de la pharmacie veilla à l'application des changements requis.

Le calendrier de cet échéancier imposa le changement des éléments suivants :

- 1) Les procédures arrêtées : 6 à 12 mois (1 ère année),
- 2) Le personnel : 6 mois (1 ère année),
- 3) La conception architecturale : dans les meilleurs délais (1 ère année),
- 4) Les chaines de production : (échelonné sur 3 ans) :
 - 1ère année : injectables et formes orales,
 - 2ème année : liquides et pâteux,
 - 3^{ème} année : formes stériles non injectables et autres.

C'est ainsi que l'industrie pharmaceutique a emprunté un parcours qui lui a permis de produire des médicaments conformes aux normes internationales de la qualité. Par conséquent, le Maroc est classé « zone Europe » par la qualité de ces médicaments. [53]

d) La loi n°17-04 [13]

La loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, promulguée par le Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006), rend la fabrication des médicaments en fonction des BPF une obligation réglementaire.

En effet la loi 17-04 énonce au niveau de **l'article 20** que « la fabrication de tout médicament doit être effectuée dans le respect des règles de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de distribution (BPD) édictées par l'administration après avis du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). »

Les établissements pharmaceutiques doivent fonctionner dans des conditions offrant toutes les garanties pour la santé publique et la préservation de l'environnement conformément aux textes législatifs et réglementaires en vigueur.

Egalement **l'article 80** précise que les industries pharmaceutiques doivent se conformer aux règles de BPF et de BPD des médicaments telles qu'elles sont définies par l'administration après avis du CNOP et posséder notamment :

- des locaux individualisés aménagés, agencés et entretenus en fonction des opérations pharmaceutiques qui y sont effectuées,
- les ressources humaines compétentes,
- le matériel et les moyens nécessaires à l'exercice de leurs activités.

1.2.2.5 L'industrie pharmaceutique marocaine en chiffres

L'augmentation du nombre des laboratoires pharmaceutiques, le respect des normes de production [50] et la mise en place d'une protection douanière favorisa la production locale et permit de dégager des excédents de production qui furent utilisés pour alimenter les premières opérations d'export de médicaments. La production s'est inversée progressivement vers une tendance à l'exportation. Toutes ces conditions ont favorisés l'ouverture du marché international au médicament marocain.

a) Les unités industrielles

Le secteur a connu une évolution importante du nombre d'unités industrielles, il est passé de 8 unités en 1965 pour atteindre 32 en 2011. (Cf. Figure 1)

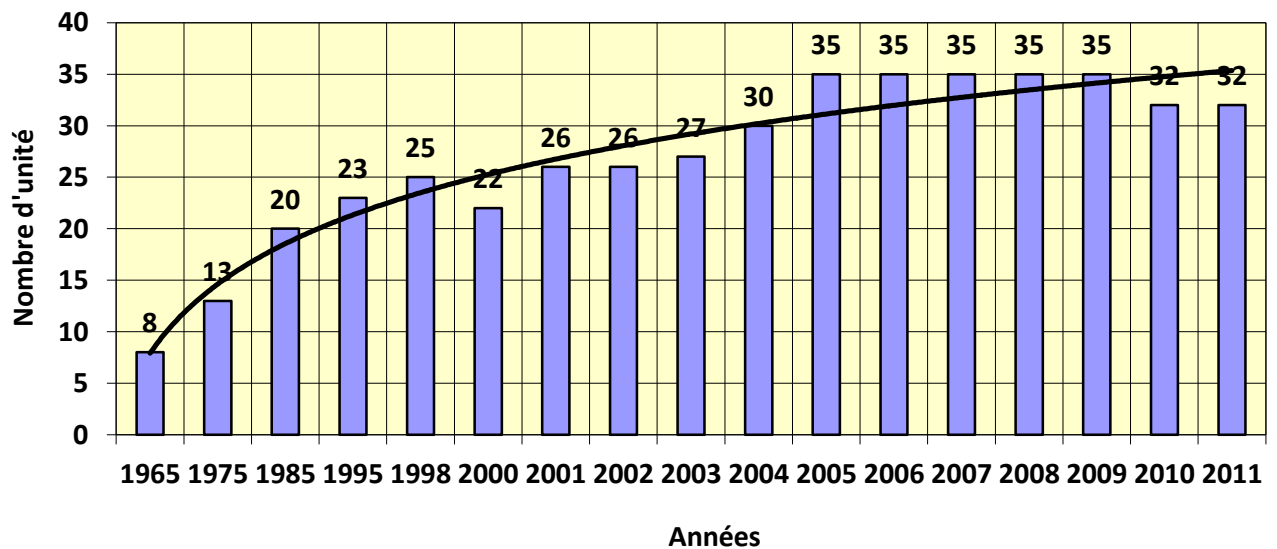


Figure 1 : Evolution du nombre d'unités industrielles depuis 1965[51]

Aujourd'hui, les laboratoires pharmaceutiques privés peuvent être répartis en trois catégories :

- les filiales multinationales,
- les entreprises marocaines fabriquant sous licence des médicaments pour le compte d'entreprises étrangères,
- quelques firmes marocaines commercialisant leurs propres palettes de médicaments génériques. [1]

La maîtrise de la technologie et le respect des normes de production favorisèrent encore plus l'ouverture du marché international à la production locale, en plus les grands groupes internationaux adhèrent à cette politique en s'installant à leur propre compte ou en association avec des partenaires locaux. [50][51]

b) La production

La production pharmaceutique nationale a évolué de presque trois fois, en million d'unités, en 2010 par rapport à celle en 1985 (Cf. Figure 2). Toutefois la production reste dépendante vis-à-vis des MP et articles de conditionnement (AC) importés. [1]

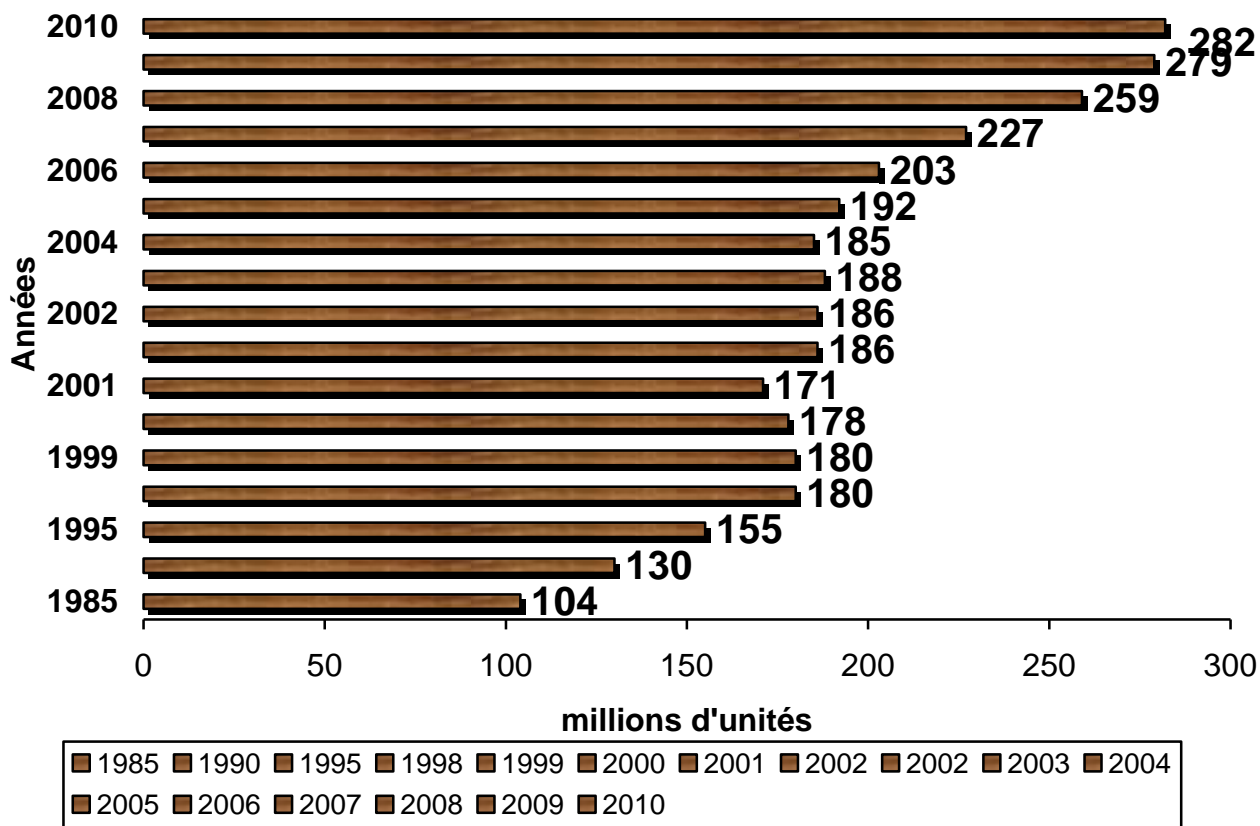


Figure 2 : Evolution du marché pharmaceutique en millions d'unités entre 1985 et 2010 [51]

Egalement, l'indice de la production industrielle pour l'industrie pharmaceutique nationale a connu une évolution de 2005 à 2008 avec une baisse en 2009 (Cf. Figure 3).

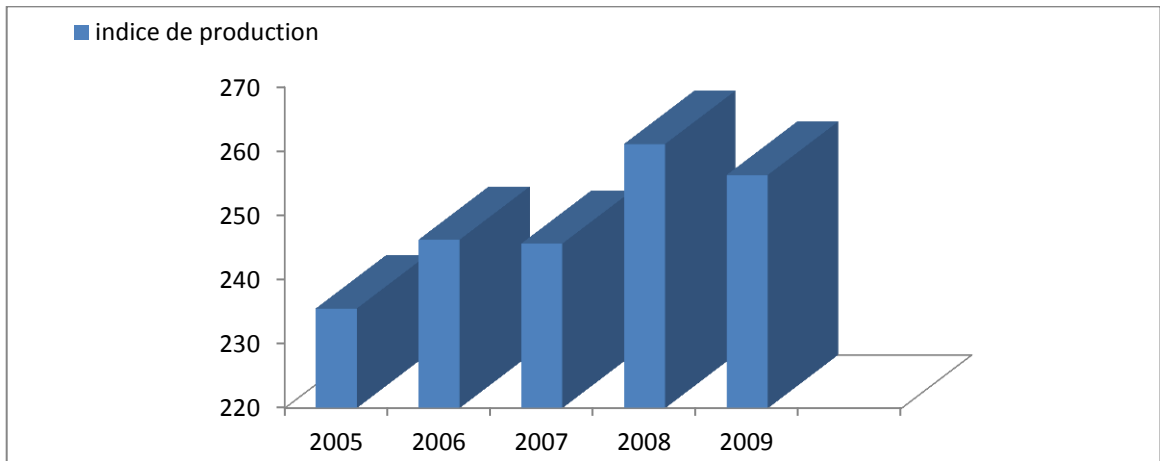


Figure 3 : *Evolution de l'indice de la production industrielle pour la sous branche de l'industrie pharmaceutique durant la période 2005-2009 [4]*

c) La couverture, les importations et les exportations [27][61]

i. La couverture des besoins de la consommation locale

Elle est passée de 15% en 1966 puis de 80 % en 1985 pour atteindre une valeur de 80% en 1991. [43] En 1994, le Maroc a satisfait 80% environ de la demande solvable. [65]

Le secteur a produit plus de 259 millions d'unités en 2008, permettant de couvrir, dans la régularité et la continuité, près de 70 % des besoins locaux en médicaments. [51]

ii. Les importations

Les importations représentent 1% du total des importations nationales. [53] Ils n'ont pas cessé d'augmenter au cours de la période 2005-2009, pour atteindre quatre milliards de dirhams en 2009. Il y a une forte tendance à l'importation des médicaments d'origine française avec 43% du total des importations. [53]

iii. Les exportations

Actuellement, le secteur exporte en moyenne 8 à 10 % de sa production vers des pays européens, arabes, asiatiques ou encore africains, [51] mais aussi aux pays d'Amérique du Nord. [53]

L'industrie Marocaine essaie de percer sur de nouveaux marchés, notamment dans les pays de l'Afrique sub-saharienne comme le Sénégal et la Côte d'Ivoire. [53]

d) Le personnel

Les industriels se sont alors engagés dans un programme d'investissement permanent afin d'améliorer leur outil de production et la qualification de leurs personnels. Le secteur a permis de créer un effectif d'emplois directs assez important, un nombre qui n'a cessé d'évoluer parallèlement avec la production ascendante des médicaments. (Cf. Figure 4).

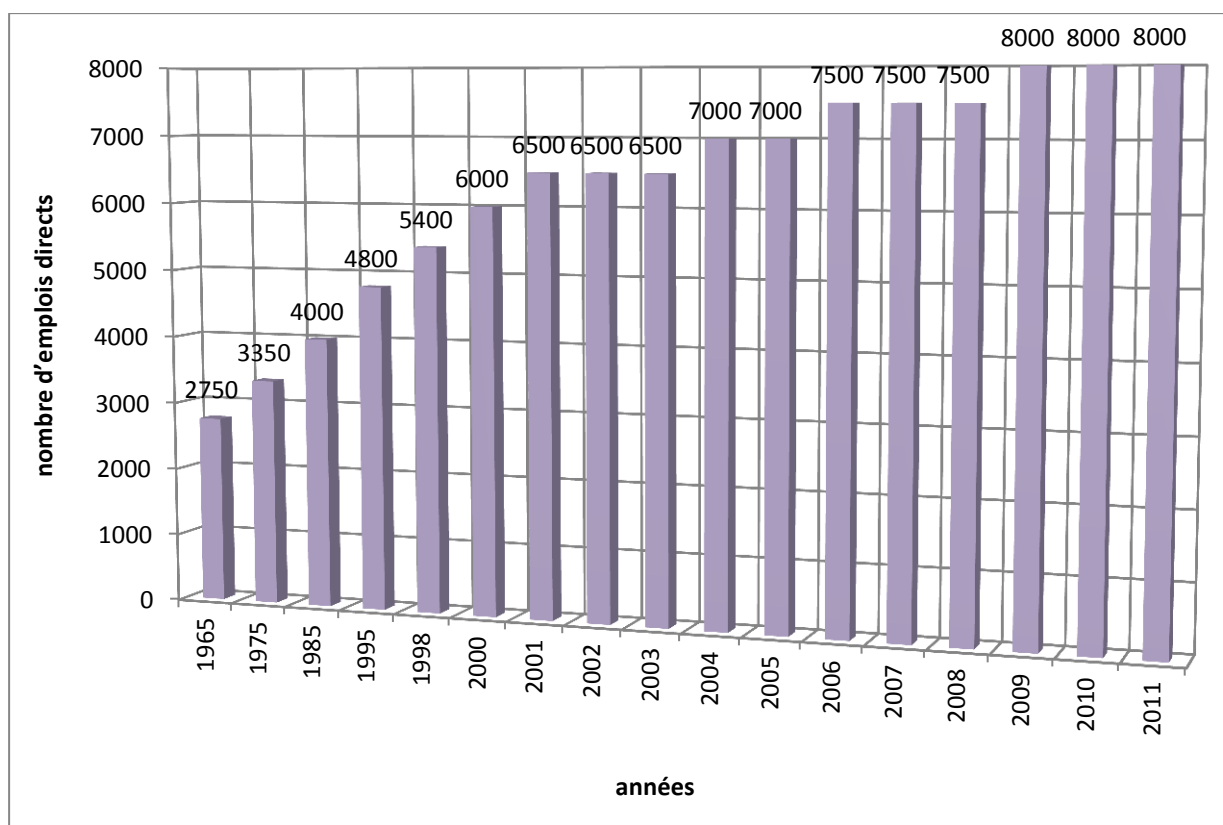


Figure 4 : Evolution du nombre d'emplois directs au sein de l'industrie pharmaceutique [51]

e) Les investissements et le chiffre d'affaires

L'investissement a suivi cette courbe ascendante d'acquis du secteur. Après un rythme annuel de 25 millions de dirhams à partir de 1985, celui-ci atteint 100 millions en 1990, 250 millions en 1995 et 259 millions en 2009.

Les investissements dans l'industrie pharmaceutique ont atteint 404 millions de dirhams en 2008. Ces investissements sont destinés à la création de nouveaux laboratoires pharmaceutiques, mais aussi et surtout à l'extension de l'existant et aux mises à niveau de l'outil industriel. [53]

Le chiffre d'affaires global du secteur a connu également une évolution (Cf. Figure 5)

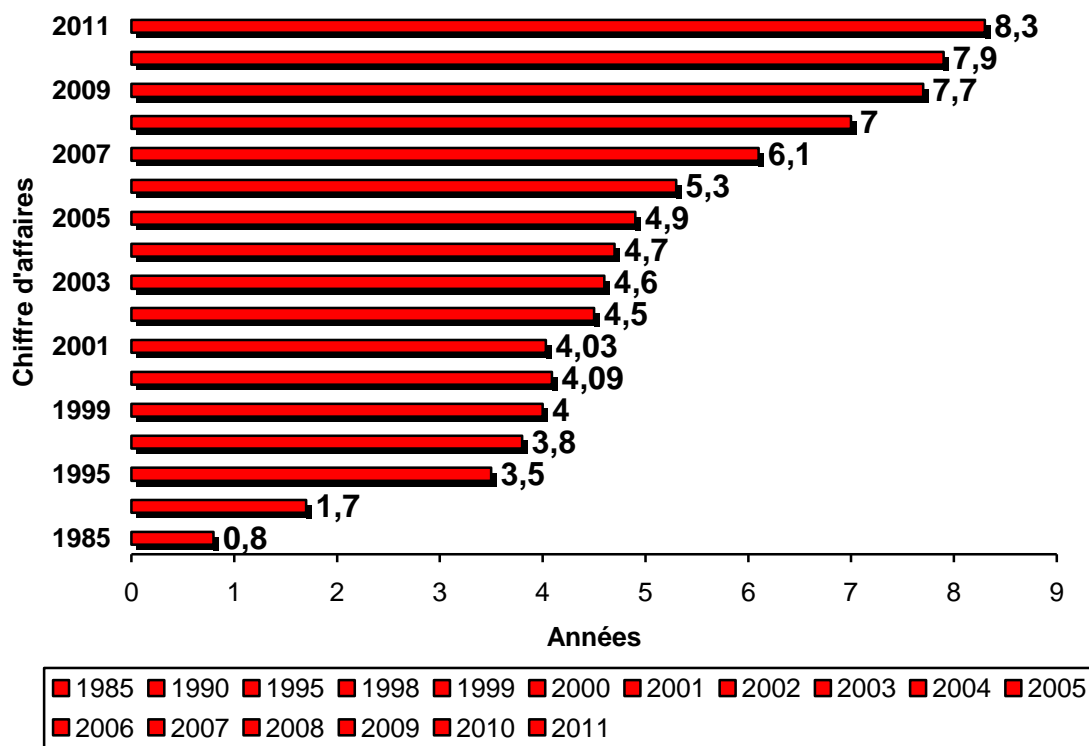


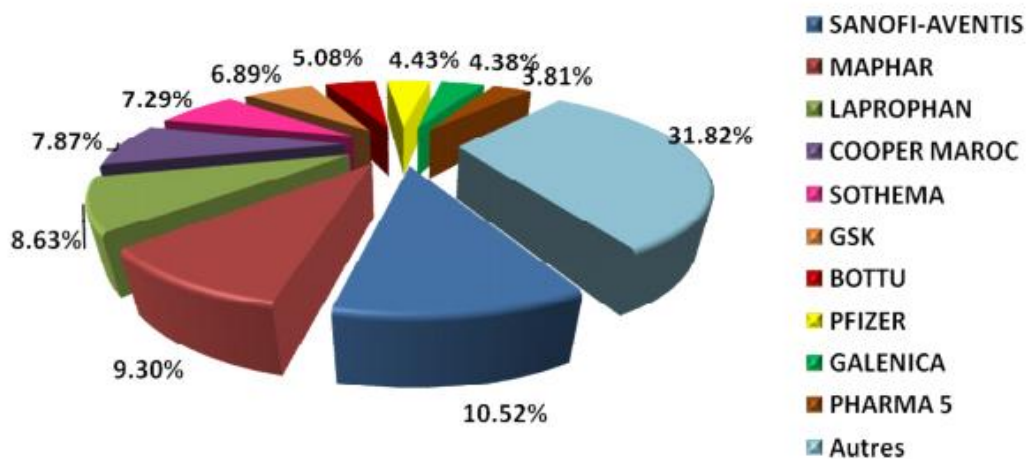
Figure 5 : Evolution du chiffre d'affaire global du secteur hors hôpitaux et alimentation infantile [51]

f) Les parts du marché [53]

Dans la sphère des industriels du secteur pharmaceutique, trois opérateurs sortent du lot et constituent les leaders du marché pharmaceutique marocain privé (hors secteur hospitalier).

Pour l'année 2009, on retrouve au premier rang, SANOFI-AVENTIS avec 10,52% des parts du marché en termes de valeurs, talonné par MAPHAR avec 9,30% et au 3^{ème} rang vient LAPROPHAN (8,63%). (Cf. Figure 6)

Graphe 1 : Parts de marché en valeur (Dhs) des industriels du secteur pharmaceutique



(Source : AMIP)

Figure 6 : Les parts de marché en valeur (Dhs) des industriels du secteur pharmaceutique [53]

g) Autres résultats

Egalement d'autres résultats ont été au rendez-vous pour l'industrie pharmaceutique marocaine qui :

- est classée dans la zone «Europe» par l'OMS pour les standards de qualité, [61]
- est placée au 2^{ème} en Afrique, juste après l'Afrique du Sud, [61] [53]
- a un marché comprenant plus de 5000 spécialités, [53]
- a maintenu une croissance régulière et relativement élevée du secteur. Sur la période 1980-1995, son développement est resté vif, avec un taux de croissance de plus de 10 % par an en moyenne. Le marché doublait presque tous les cinq ans. [51]

Le tableau suivant (Tableau III) regroupe des chiffres de résultats de l'année 2011.

Tableau III : Les chiffres clés de 2011 concernant l'industrie pharmaceutique
[51]

Les chiffres clés 2011	
Nombre de laboratoires au Maroc	32
CA global (en milliards de dhs)	8.3
Emplois directs et indirects dans l'industrie pharmaceutique	40 000
Nombre de pharmaciens au Maroc	11 000 environ
Nombre de grossisteries	50
Taux d'encadrement	20%
Investissements depuis 1998	300 millions de Dhs/an
Fabrication locale	65% de la demande
Importations	35% de la demande
Exportations	8% de la production
Nombre d'unités produites	293 millions d'unités
Consommation par habitant	400 Dhs/an environ
Qualité	Conforme aux normes internationales

h) Les difficultés du secteur

L'industrie pharmaceutique marocaine a connu au cours des 20 dernières années un développement sans conteste satisfaisant. Elle permet par ailleurs, de rendre disponible les traitements indispensables et d'assurer l'autonomie du Maroc en matière de médicament ce qui fait d'elle un pôle industriel stratégique pour le Royaume.

Malgré tous ce ci, il faudra noter certaines contraintes qui constituent des freins au développement de ce secteur :

- 40% seulement de la capacité de production est exploitée : une sous-utilisation d'un outil industriel performant et de qualité. **[67]** Cette sous-utilisation est due à l'étroitesse du marché national qui constitue une entrave pour les économies d'échelle, **[53]**
- un handicap en matière de compétitivité économique du fait des faibles volumes de production **[67]** dû au faible pouvoir d'achat et à l'insuffisance de la couverture par assurance maladie, **[53]**
- une difficulté de développement à l'export du fait de l'absence d'un marché intérieur suffisant pour constituer la base indispensable, **[67]**
- La pénalisation de la fabrication locale par les importations en croissance régulière et les difficultés de développement à l'export, **[53]**
- Une dépendance vis-à-vis de l'étranger pour l'approvisionnement en MP, importation de plus de 90% des besoins auprès des laboratoires commettants qui facturent ces matières à des prix supérieurs du marché international. **[61][53]**

**II. LA RESPONSABILITÉ
PHARMACEUTIQUE ET
L'INSPECTION MINISTÉRIELLE**

II.1 La responsabilité pharmaceutique [29][13]

Le fonctionnement des établissements pharmaceutiques (industrielles ou grossistes-répartiteurs) est soumis à la présence obligatoire de « **pharmaciens responsables** » ou de pharmaciens délégués, sorte de directeurs généraux, ainsi nommés du fait qu'ils sont personnellement responsables de l'application des règles édictés dans l'intérêt de la santé publique. Au niveau des BPF des médicaments le pharmacien responsable est nommée « personne qualifiée » vue l'importance des tâches de responsabilité qui lui incombent.

Ces pharmaciens sont assistés par des pharmaciens assistants dont le nombre est proportionnel à l'effectif du personnel participant à l'acte pharmaceutique. De ce fait, tout acte pharmaceutique doit être effectué sous la surveillance effective d'un pharmacien.

II.1.1 Les conditions d'exercice [13]

Au Maroc, les dispositions de la loi 17-04 (code du médicament et de la pharmacie) fixent des conditions spécifiques d'exercice dans les établissements pharmaceutiques pour :

- Le pharmacien responsable doit être titulaire d'un diplôme de spécialité pharmaceutique option "pharmacie industrielle" ou équivalent. Toutefois, il peut accéder au poste après une expérience minimale de trois années d'exercice en qualité de pharmacien assistant ou de pharmacien délégué dans une industrie,
- Le pharmacien délégué doit justifier d'une expérience professionnelle d'au moins un an en qualité de pharmacien assistant dans une ou plusieurs industries.

NB : Lorsqu'un établissement pharmaceutique industriel comprend deux sites ou plus pour la fabrication et/ou le stockage, chacun d'eux est placé sous la direction technique d'un pharmacien délégué à l'exception du site où siège le pharmacien responsable.

II.1.2 L'évolution du rôle de la personne qualifiée [38]

Le rôle de la personne qualifiée, comme édité dans le guide BPF, a connu une évolution en parallèle avec l'avancée de l'industrie pharmaceutique et avec l'amélioration continue des systèmes qualité. D'où la nécessité d'adapter ce rôle avec toutes ces circonstances pour pouvoir assurer la responsabilité ultime : « chaque lot doit être fabriqué conformément aux BPF européennes et aux exigences du dossier d'AMM ».

II.1.3 Le rôle de la personne qualifiée au Maroc [13]

La loi 17-04 expose qu'il est du devoir des pharmaciens responsables et délégués d'exercer personnellement leurs fonctions et disposer des pouvoirs et moyens nécessaires pour s'acquitter efficacement des tâches qui leurs incombent.

Elle énonce que le pharmacien responsable est le principal responsable des opérations suivantes qui constituent des actes pharmaceutiques :

- l'achat et le contrôle des matières premières (MP),
- le développement galénique,
- la fabrication et toute opération de conditionnement des médicaments,
- le contrôle à tous les stades de la production,
- le contrôle des produits finis (PF),
- le magasinage, la vente et la distribution,

- l'importation et le contrôle des produits importés (PI),
- la libération des lots.

Les pharmaciens responsables doivent pouvoir justifier, à tout moment, que tous les produits qu'ils utilisent, préparent, importent, exportent et distribuent sont :

- conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre telles qu'elles ressortent du dossier d'AMM,
- et que ces produits ont fait l'objet des contrôles nécessaires.

Ils doivent également veiller à ce que toutes les opérations de fabrication, d'importation, de détention et de distribution en gros des médicaments soient menées dans le respect des BPF.

II.1.4 Le remplacement de la personne qualifiée [13]

Il est possible que le pharmacien responsable soit remplacé, cependant ce remplacement est assuré dans les conditions suivantes :

- Si le remplacement est à titre temporaire sans excéder trois mois, il peut être effectué par un pharmacien désigné ou proposé par le pharmacien responsable pour assurer son intérim parmi les pharmaciens assistants délégués du même établissement ou un pharmacien dûment autorisé à exercer et n'ayant pas d'autre activité professionnelle. Ainsi le pharmacien assurant l'intérim devient par conséquent responsable des opérations constituant les actes pharmaceutiques cités précédemment,
- Au-delà de trois mois, le remplacement du pharmacien responsable ne peut être effectué que par un pharmacien dûment autorisé à exercer et n'ayant pas d'autre activité professionnelle. La durée du remplacement ne doit pas excéder une année. Ce remplacement doit être autorisé par l'administration après enquête de

l'inspection de la pharmacie et avis du conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP).

II.2 L'inspection des établissements pharmaceutiques industriels

L'inspection accompagne l'industrie pharmaceutique depuis la présentation du projet de création de l'établissement industriel jusqu'au contrôle de l'application des normes techniques lors de la fabrication des médicaments. Les industriels sont tenus de produire *“de la qualité et rien que la qualité”* et la seule garantie de pérennité demeure, sans aucun doute, dans l'application et la préservation des Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF), seule référence légale du secteur. [63][50]

L'inspection de la pharmacie relève de la division de la pharmacie, elle-même relevant de la Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP) du Ministère de la Santé Publique (MSP). Il est à noter que la mission principale des DMP est : *d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments*. [62]

II.2.1 L'objectif général [72]

L'objectif d'une inspection consiste à vérifier la conformité et à relever des écarts par rapport à :

- des référentiels officiels (lois, règlements, guide BPF, dossier d'AMM, pharmacopées en vigueur et l'autorisation d'ouverture),
- des référentiels internes (dossier d'établissement, procédures générales et spécifiques),
- et les recommandations (ICH et OMS).

II.2.2 La qualification des Pharmaciens Inspecteurs

Pour satisfaire convenablement à cette mission, des qualifications s'imposent aux Pharmaciens Inspecteurs tenus au secret professionnel et assermentés auprès des tribunaux.

Leur formation a été rehaussée par un enseignement spécifique acquis auprès d'organismes internationaux, nationaux sous forme de cycle de formation continue, stage à caractère diplômant grâce à la coopération bilatérale et multilatérale. [55]

II.2.3 L'organisation de l'inspection [72]

Lorsqu'il y a un problème de santé publique directement lié à la qualité d'un médicament, l'inspection est faite de façon inopinée.

Par contre l'inspection de routine d'un établissement pharmaceutique industriel n'est pas faite à l'improviste, mais toute une préparation qui s'impose. Dans ce cadre, on dénombre cinq étapes essentielles :

- la programmation de la visite de contrôle,
- l'établissement de l'ordre de mission (locaux de production, échantillothèque, magasin, documentation, etc...),
- l'annonce de l'inspection à l'établissement concerné,
- la préparation de l'inspection à la DMP,
- et le déroulement de l'inspection.

II.2.4 La mission d'inspection

Cette mission est exercée par des pharmaciens inspecteurs assermentés conformément à la législation relative au serment des agents verbalisateurs et dûment commissionnés à cet effet par le Ministre de la Santé. [13]

La mission d'inspection d'un établissement pharmaceutique industriel faisant office de contrôle, consiste à :

- veiller à l'application des dispositions de la loi 17-04 et des textes pris pour son application et celles relatives aux substances vénéneuses,
- procéder aux contrôles de conformité aux normes techniques prévues pour tout projet de création d'un établissement pharmaceutique industriel,
- procéder aux enquêtes ordonnées par l'administration de sa propre initiative ou à la demande du CNOP,
- contrôler le respect des BPF des médicaments,
- effectuer tous les prélèvements et les contrôles nécessaires,
- rechercher et constater les infractions relatives à la répression des fraudes en rapport avec les médicaments et les produits pharmaceutiques non médicamenteux.

II.2.5 Déroulement de l'inspection

La mission d'inspection se déroule en quatre étapes :

II.2.5.1 La réunion d'ouverture [72] [55]

Les pharmaciens inspecteurs tiennent une réunion avec le pharmacien responsable assisté de ses aides dont le responsable de l'assurance qualité, durant laquelle sont exposées par les inspecteurs, conformément à l'ordre de mission :

- Les présentations,
- Le but et le champ de l'inspection,
- L'application de la loi 17-04.

II.2.5.2 Les responsables du site inspecté [72] [13]

Lors de cette inspection, les responsables du site inspecté procèdent à :

- une description de leurs activités (produits fabriqués : des différentes formes et classes thérapeutiques),
- une présentation de leur politique qualité,
- une explication des changements intervenus depuis la dernière inspection.

Ces mêmes responsables désignent les personnes devant accompagner les pharmaciens inspecteurs au cours de la mission d'inspection, qui se tiendra conformément à l'ordre de mission.

II.2.5.3 La réunion de clôture

Au terme de l'inspection, les inspecteurs tiennent une réunion de clôture avec le pharmacien responsable en présence du responsable de l'assurance qualité et des assistants concernés pour discuter des écarts observés au cours de l'inspection. **[55]**

II.2.6 Le rapport d'inspection

Au terme de la mission d'inspection un rapport est adressé à l'appréciation pour Monsieur le Ministre de la Santé au nom duquel a été effectuée l'inspection, qui en saisit le Ministre des Affaires Administratives et le Secrétaire Général du Gouvernement. **[13]**

Le rapport met en évidence les écarts soulevés par rapport aux référentiels appliqués. Dans le cas où des échantillons sont prélevés lors de l'inspection, le LNCM assurera l'analyse complète.

Ce rapport doit être clair, concis et complet apportant une réponse aux interrogations soulevées sur le motif de la visite, afin de faciliter la prise de décision quant aux suites à réserver. **[55]**

Le suivi de l'inspection dépend de la conclusion finale du rapport d'inspection et des résultats analytiques fournis par le LNCM. Lorsqu'il est constaté lors d'une inspection d'un établissement pharmaceutique : **[13]**

- une infraction de nature à porter atteinte à la santé de la population, le pharmacien responsable doit faire cesser les violations constatées,
- l'absence du pharmacien responsable sans désignation d'un remplaçant dans un délai fixé par l'administration, cette dernière peut:
 - saisir l'autorité judiciaire aux fins d'engager les poursuites que justifient les faits relevés,
 - demander au président de la juridiction compétente d'ordonner la fermeture de l'établissement concerné dans l'attente du prononcé du jugement.

III. QUALITÉ ET ASSURANCE

QUALITÉ

III.1 La qualité

III.1.1 Définition générale

La fourniture d'un produit ou d'un service s'accompagne, de façon explicite ou implicite, de l'évaluation de l'action par l'entreprise ou le fournisseur, et de l'appréciation par l'utilisateur. Cette évaluation et ce jugement, qui sont la base de la relation client/fournisseur, déterminent ce que l'on appelle « la qualité ». [55]

La norme française (Afnor) a retraduit la définition internationale de la qualité (Iso 8402) comme suivant :

- **Qualité** : « Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins explicites ou implicites d'un client. ». [20]

De façon générale il est évident qu'une condition sine qua non pour réaliser un produit de qualité est, avant tout, d'avoir correctement identifié et exprimé les besoins (ou exigences) que ce produit doit satisfaire. Egalement le fabricant est dans l'obligation de présenter ses exigences aux fournisseurs des MP, selon une cascade d'exigences qui peut être représenté schématiquement de la façon suivante : [66]

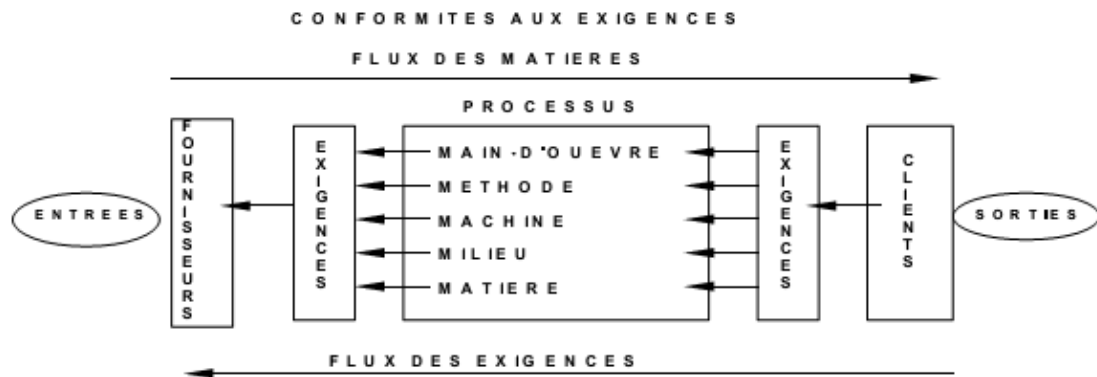


Figure 7 : Schéma représentant le flux des exigences [66]

Toutefois la notion de qualité reste très large, mais l'ensemble est d'accord sur le fait que : « la qualité se détermine, s'apprécie, s'évalue toujours par rapport à une référence, un "modèle" » [39] autrement dit ; la qualité ne s'improvise pas, elle se construit. [21]

Ou bien la référence est contenue dans une spécification contractuelle, ou alors elle est comprise dans la spécification établie par l'entreprise d'après des études de marché. Il faudra souligner spécifiquement que la qualité « n'est pas la performance maximale mais le respect de la performance spécifiée pour répondre aux besoins ». [39]

III.1.2 La qualité pharmaceutique

La « qualité pharmaceutique » regroupe l'ensemble des caractéristiques qui confèrent au processus de production du PF ou de prestation du service final l'aptitude à répondre aux attentes du bénéficiaire et qui satisfont effectivement le consommateur. [49]

En clair, elle se matérialise par la mise sur le marché d'un médicament qui répond aux exigences **Qualité-Sécurité-Efficacité (QSE)**, et auxquelles sont

associées des prestations accompagnatrices satisfaisantes au patient. [49][70] Ces trois caractéristiques intrinsèques QSE restent la pierre angulaire pour les médicaments, [46] ils doivent être démontrés et vérifiés lors du dépôt du dossier d'AMM mais également après la commercialisation du produit par le service d'inspection et le LNCM.

III.1.3 Evolution historique de l'approche qualité

Le concept de la qualité a connu une évolution importante dans le temps, il a été principalement marqué par trois périodes distinctes :

III.1.3.1 L'ère du tri : des années 40 aux années 60

A partir des années 40, seul le contrôle final de conformité des produits était effectué. [69] A cette époque la demande était supérieure à l'offre et le souci essentiel des entreprises était d'augmenter leur capacité de production pour répondre à la demande grandissante du marché. C'est une période de croissance économique. [6] La disponibilité du produit surpassait largement la performance attendue. En plus, les consommateurs ne revendiquaient pas et l'entreprise réalisait une marge de profit confortable pour assurer son développement et la qualité se limitait à la conformité du produit. [26]

Néanmoins, la guerre a joué un rôle accélérateur dans le développement de la qualité. La qualité a surtout été initialisée par les États-Unis, ce concept est hérité de son industrie d'armement. [17][42]

En effet, durant la seconde guerre mondiale l'armée américaine imposa des procédures appelées « military standard » pour son industrie d'armement, méthode qui se diffusera lentement dans le reste de l'industrie. Ces procédures sont basées sur le Niveau de Qualité Acceptable (NQA) ou (Average quality limit(AQL)), qui représente le pourcentage d'éléments défectueux. [44]

Après la Seconde Guerre Mondiale, le contrôle qualité s'est répandu dans tous les pays du monde. [67]

III.1.3.2 L'ère du contrôle : des années 60 aux années 80

Les méthodes statistiques de contrôle se sont instaurées dans les années 60. [69] La croissance des capacités de production devenait supérieure à celle de la demande des marchés intérieurs ; l'offre était devenue supérieure à la demande. [6] Une réelle concurrence s'instaurait alors entre les entreprises pour réduire les coûts de production.

D'une autre part, les consommateurs devenaient plus exigeants au niveau de la performance du produit, des délais, des prix...etc.

Les conditions conjoncturelles de cette période devenaient favorables au développement des approches qualités, la qualité de la production devenait alors une exigence. [44]

III.1.3.3 L'ère de l'amélioration : des années 80 à aujourd'hui

La concurrence a dépassé les frontières, dorénavant les marchés se mondialisent. Des alliances se créent pour réduire les coûts de recherche, de développement, de production et de distribution. L'objectif est d'accroître la

performance globale de l'entreprise pour faire face à la concurrence sans cesse croissante.

Entre eux, les mouvements de consommation coordonnent leurs forces et réclament non seulement des produits techniquement performants, mais encore des produits sécuritaires accompagnés de plusieurs services.

En effet, les deux concepts : "assurance de la qualité " et "qualité totale" deviennent deux approches importantes pour la construction et le déploiement de la fonction qualité dans l'entreprise :

a) Le passage par « l'assurance qualité » dans les années 80

La complexité des projets (armement, spatial, nucléaire, médicament...) et les risques liés ont conduit à créer le concept d'assurance qualité qui va changer la manière de maîtriser la qualité. En effet, plutôt que de contrôler la qualité en fin de réalisation, la mise en place d'une définition de ce qui doit être fait (préétabli) vise à s'assurer, avant la fabrication, d'une certitude de la qualité attendue des produits.

[26]

b) Le management de la qualité

La Qualité Totale est un mode de management d'un organisme, centré sur la qualité, basé sur la participation de tous ses membres et visant tous les membres de l'organisme et pour la société. **[69]**.

Les entreprises se sont attachées à produire des produits de qualité mais cela ne suffit plus. D'ailleurs, les entreprises performantes construisent leur compétitivité sur le concept de qualité totale allant de l'accueil du client à la responsabilisation de tous les employés et en réalisant des produits de qualité. **[26]**

Cette nouvelle approche se caractérise par une mobilisation permanente de toutes les ressources d'une entreprise (surtout les employés) afin d'en permettre l'amélioration continue à tous les niveaux. L'implication de tous les employés est donc nécessaire car la satisfaction est devenue un concept clé. [42]

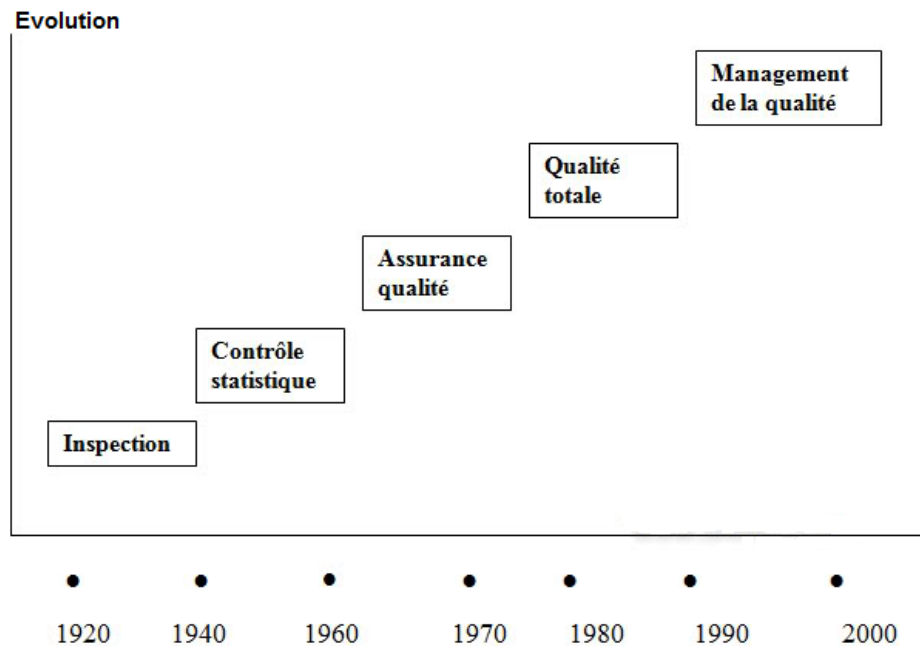


Figure 8 : *L'évolution de la démarche qualité dans le temps* [3]

III.1.4 Quelques outils de la qualité

III.1.4.1 Le Brainstorming ou déballage d'idée

Cet outil a pour objectifs de produire des idées en groupe, de favoriser la créativité et de faire émerger des idées nouvelles. Le brainstorming doit toujours commencer par l'écriture claire de l'objectif de l'étude. [17]

Pour pratiquer cette méthode, il y a lieu de respecter les règles suivantes:

[68]

- Toutes les personnes sont égales,
- Penser toujours de façon positive,
- Chaque participant émet une idée à la fois, lorsque c'est son tour,
- une idée n'est jamais farfelue ou naïve,
- Aucune idée émise par un participant ne doit être critiquée, ni par un geste, ni par un mouvement du corps,
- Aucune question ne doit être posée pendant la séance de remue-méninge.

Lors d'une séance réussite, plus de 100 idées peuvent être générées par un groupe d'environ sept personnes dans 5-10 minutes. **[34]**

III.1.4.2 La fiche de relevés

Cette une technique simple, utilisée pour recueillir des informations sur un processus particulier afin de constater s'il y'a des tendances. **[34]**

La fiche de relevés est un formulaire utilisé pour saisir les informations suffisantes pour l'analyse de causes réelles d'un problème et pour la mesure de l'efficacité des solutions.

Pour ce ci, ils doivent figurer sur les feuilles de relevés les éléments suivants, selon les cas:

- Le but des relevés,
- Les éléments objets des relevés,
- Les méthodes de relevé,
- Les dates et heures des relevés,
- La personne qui les effectue,
- les lieux et les procédés concernés,

- Les résultats des relevés,
- Le chemin d'inspection. [68]

III.1.4.3 La méthode QQQQCPC [58]

Ce questionnaire type est un seul outil qui permet de décrire une situation ou une action. Il peut servir d'introduction à un brainstorming. Elle se présente comme la succession des questions : Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? Combien ?

- **Quoi** ? De quoi s'agit-il ? Quel produit ? Quel constituant ? Quelle étape du procédé ? Quel défaut ?
- **Qui** ? Quelle sont les personnes concernées ? Quelle équipe ? Quel service ? Quelle qualification ?
- **Où** ? A quel endroit ? A quelle étape du processus ? Dans quel secteur ? Sur quelle opération ? A quelle distance ?
- **Quand** ? A quel moment ? A quelle époque ? A quelle heure ? Depuis quand ?
- **Comment** ? Sous quelle forme apparait le problème ? Par quel contrôle ? Par quel cas de figure ?
- **Pourquoi** ? Pourquoi réaliser telle action ? Pourquoi respecter telle procédure ? Le pourquoi peut être croisé avec les autres questions : Pourquoi lui ? Pourquoi là ? Pourquoi comme ça ?
- **Combien** ? Cette question permet de chiffrer. Combien de défauts, de rebuts ? Combien d'euros ? Combien de temps perdu ?

III.1.4.4 Le diagramme Causes-Effet

Ce diagramme est aussi appelé diagramme d'Ishikawa ou diagramme en arêtes de poisson. C'est un outil qui permet de faire une représentation collective des relations entre les causes potentielles et l'effet engendré mais également d'en faire une classification. [17]

Il permet d'avoir un aperçu de la situation avant d'entamer davantage d'investigations. [34]

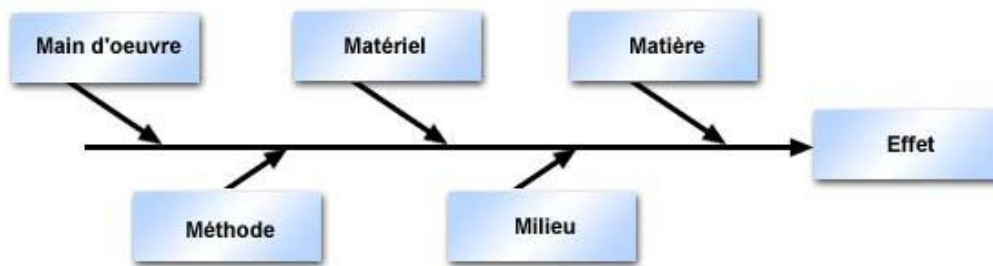


Figure 9 : Diagramme d'Ishikawa [68]

- *Main d'œuvre* : personnel, qualification, formation, expérience...
- *Matériel* : équipement, machine, vitesse, pression...
- *Matière* : matière première, composant, matériaux, pièce...
- *Méthode* : spécification, instruction, procédure...
- *Milieu* : Espace, lumière, bruit, vibration, chaleur, poussière, humidité [29]

III.1.4.5 Diagramme de Pareto ou loi 80-20

C'est un moyen qui permet de classer les données de la plus importante à la moins importante, et donc de hiérarchiser les informations, afin de se consacrer à l'essentiel. [17]

Ainsi, il permet de déterminer lequel des problèmes sera traité en première intention. [34] Il est nommé également loi 80-20 en se basant sur le fait que 80% des effets (problèmes) sont dus à 20% des causes (facteurs). [41]

Le Diagramme de Pareto se présente sous la forme d'un graphique à deux axes:

- Horizontal: éléments constituant le sujet traité,
- Vertical: données concernant chaque élément. [68]

Le diagramme de Pareto permet de hiérarchiser des dysfonctionnements et de mieux choisir les actions à mener. [32]

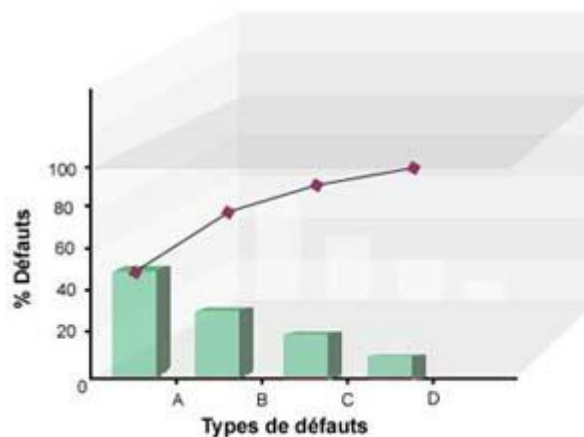


Figure 10 : Exemple d'un Diagramme de Pareto sur les types de défaut [68]

III.1.4.6 Autres outils

- Logigramme,
- Tableau de bord, indicateurs qualité, etc...

III.2 Assurance qualité

III.2.1 Définition

Pour maintenir et améliorer la qualité, l'entreprise doit mettre en œuvre une politique qui tend à la mobilisation permanente de tout le personnel. L'assurance qualité est « l'ensemble des dispositions préétablies et systématiques destinées à assurer l'obtention de la qualité ». [19]

Elle peut se résumer en une démarche qui : [20]

- 1) Tend vers le « zéro défaut » ou qualité totale,
- 2) Préviend l'erreur ou le défaut plutôt que d'avoir à le constater *a posteriori*.

Elle doit donner :

- confiance au client, dans sa capacité à satisfaire régulièrement ses besoins,
- mais aussi à sa direction, dans sa capacité à maintenir la qualité. [20]

III.2.2 En industrie pharmaceutique :

Il est impératif de rappeler qu'en industrie pharmaceutique, l'assurance qualité (AQ) dans n'a pas pour objectif d'augmenter la qualité. Le niveau de la qualité est établi une fois pour toutes, c'est celle du prototype qui est fixée dans la période de conception. Autrement dit, l'assurance de la qualité ne modifie en principe pas la moyenne mais diminue la dispersion, c'est-à-dire les écarts par rapport au prototype, en garantissant une plus grande régularité et, par conséquent, une plus grande fiabilité. [29]

Ainsi pour pouvoir garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée, l'entreprise doit disposer d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé. [29]

Dans la vie d'un médicament depuis la préparation de son dossier d'AMM jusqu'à sa production existe trois types d'AQ :

III.2.2.1 Assurance qualité de conception

Elle intervient avant d'entamer la production du médicament. Elle définit la qualité du produit candidat à l'AMM, ce qui constituera la référence au regard de laquelle tous les lots à fabriquer doivent être conformes par la suite.

Effectivement, tout médicament doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution, d'une AMM délivrée par l'administration de tutelle. [13] Toutes les spécifications du produit sont renseignées dans le dossier d'AMM, qui sera soigneusement examiné par les experts des autorités de tutelle qui accordent ou non l'AMM. [44]

III.2.2.2 Assurance qualité de conformité

Elle représente l'ensemble des normes appliquées à l'industrie pharmaceutique qu'elles soient :

- une obligation réglementaire pour le contrôle des MP, PSF ou PF et pour la fabrication des médicaments : BPF et les pharmacopées,
- ou un choix facultatif de certification : normes ISO.

L'assurance qualité dans une industrie pharmaceutique se situe en aval, en amont et à tous les stades de la production depuis le contrôle des MP, la mise en application des BPF dans toutes les opérations jusqu'au contrôle final du PF. [62]

Elle est le garant du respect de la production du PF par rapport aux exigences du dossier d'AMM.

III.2.2.3 Assurance qualité réglementaire

Elle représente le rôle de la Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP) dans l'évaluation et la garantie des trois caractéristiques essentielles des médicaments Qualité-Sécurité-Efficacité (QSE). Cette mission est accomplie par la veille à la fabrication, l'importation, la distribution et la délivrance des médicaments soient conformes aux normes, directives et dispositions légales en vigueur. C'est un contrôle qui coiffe tout le circuit du médicament. [52]

Cette activité est assurée par le concours des trois divisions faisant partie de la DMP :

- la section d'inspection,
- le LNCM par les différentes méthodes analytiques, [60]
- la Division de la pharmacie.

III.2.3 Quelques outils de l'assurance qualité

III.2.3.1 BPF :

Les Bonnes pratiques de fabrications des médicaments, qui seront détaillés dans le chapitre suivant.

III.2.3.2 La roue de Deming

Cet outil est appelée également cycle PDCA ou boucle de la qualité, c'est un processus d'amélioration continue qui consiste à procéder à une amélioration, vérifier que le résultat obtenu correspond à l'attente, qu'il est stable et recommencer. Sa mise en place doit permettre d'améliorer sans cesse la qualité d'un produit, d'une œuvre, d'un service... [9]

La méthode comporte quatre étapes chacune entraînant l'autre, et vise à établir un cercle vertueux. (cf. figure 10):

- ✓ Plan (planifier) : planification des améliorations définies pour le processus sélectionné,
- ✓ Do (faire) : mettre le plan en œuvre et suivre l'avancement,
- ✓ Check (vérifier) : vérification de la corrélation entre les résultats et les objectifs fixés. Si les résultats sont médiocres, réévaluer le plan et répéter jusqu'à avoir les résultats escomptés,
- ✓ Act (agir) : les résultats satisfaisants, on documente le processus révisé pour établir une procédure standard d'utilisation [41] et rechercher d'autres points d'amélioration. [9]

De plus, pour éviter de « revenir en arrière », on représente une cale sous la roue qui l'empêche de redescendre et qui symbolise l'assurance qualité permettant de préserver les acquis. [10]

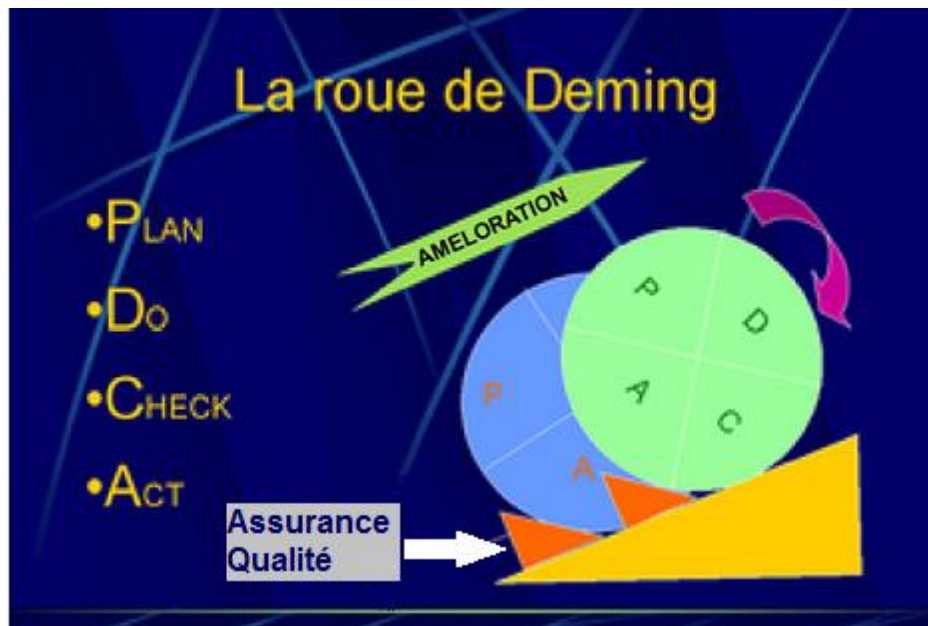


Figure 11 : Roue de Deming [9]

III.2.3.3 AMDEC

L'Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets et de leurs Criticités (AMDEC) est une approche structurée permettant d'identifier les modes de défaillance potentiels d'un processus, produit ou service, d'estimer les risques associés à des défaillances spécifiques et de prioriser les actions pour réduire ces risques. [47]

C'est une méthode qui permet d'obtenir la qualité par une action préventive plutôt que curative. Comme l'indique la figure 12, plus les décisions concernant la qualité sont prises tôt, moins elles seront coûteuses. [17]

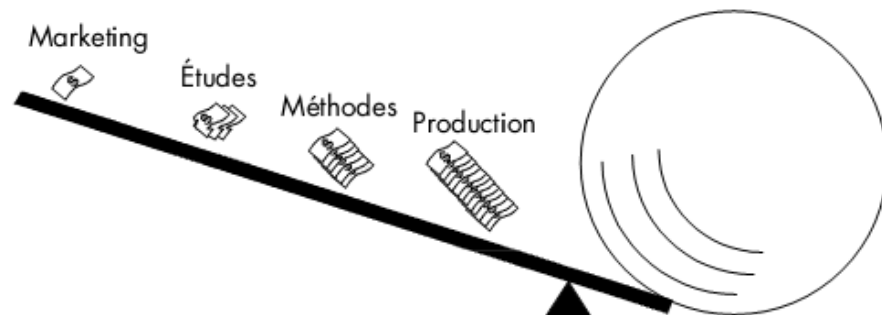


Figure 12 : Importance de la prévention [17]

III.2.3.4 Autres outils

- HACCP (analyse des dangers et maîtrise des points critiques),
- HAZOP (étude de danger et d'exploitabilité),
- Analyse par Arbre de Panne (AAP),
- Maîtrise Statistique des Procédés (MSP),
- Maintenance Productive Totale (TPM)...

IV. LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) est la partie de l'assurance qualité qui assure que les produits sont fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité appropriées à leur usage prévu et tel que requis par l'AMM. Les BPF visent principalement à diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique, qui ne peuvent être évités qu'en testant le PF. [71]

Le guide des BPF est composé de plusieurs chapitres :

- ✓ Gestion de la qualité,
- ✓ Personnel,
- ✓ Locaux et matériels,
- ✓ Documentation,
- ✓ Production,
- ✓ Contrôle de la qualité,
- ✓ Fabrication et analyse en sous traitance,
- ✓ Réclamation et rappels de médicaments,
- ✓ Auto-inspection,
- ✓ Lignes directrices particulières pour :
 - Fabrication des médicaments stériles,
 - Fabrication des médicaments biologiques à usage humain,
 - Fabrication des médicaments radio-pharmaceutiques,
 - Fabrication des médicaments à base de plantes,
 - Echantillonnage des MP et AC,
 - Liquides, crèmes et pommades,
 - Fabrication des préparations pressurisées en aérosol à inhaler préservés en récipients munis d'une valve doseuse,
 - Systèmes informatisées,
 - Utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments,
 - Fabrication des médicaments expérimentaux,

- Fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains,
- Qualification et validation,
- Certification par une personne qualifiée et libération des lots,
- Libération paramétrique,
- Echantillon de référence et échantillon modèle,
- Gestion du risque qualité.

Or dans ce chapitre il n'est pas question de reproduire l'intégralité des chapitres du guide des BPF. On ne traitera que les chapitres en relation directe avec le dossier de lot : personnel, locaux et matériels, documentation, production, et contrôle de la qualité.

C'est ainsi que la présentation des chapitres traités permettra au lecteur de pouvoir :

- ✓ Connaitre les dispositions à respecter, pour la fabrication, relatives au personnel, aux locaux et aux matériels,
- ✓ Suivre le circuit de fabrication du médicament : les chapitres de production et de contrôle qualité,
- ✓ Comprendre le rôle essentiel de la documentation en tant qu'un élément de traçabilité et une base pour la libération de tout lot produit.

IV.1 Personnel : Main d'œuvres

L'établissement et le maintien d'un système d'assurance de la qualité, ainsi que la qualité du médicament reposent sur la compétence et la disponibilité de l'ensemble du personnel.

Pour cela le guide des BPF indique que le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent, et d'une répartition rigoureuse des responsabilités.

Le guide impose également :

- ✓ d'assurer une formation initiale et continue appropriée aux tâches attribuées,
- ✓ de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

IV.1.1 Répartition des tâches et des responsabilités

Le fabricant doit procéder à l'établissement d'un organigramme de l'entreprise fixant les positions hiérarchiques, et à une répartition rigoureuse des responsabilités individuelles qui doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit.

Les tâches spécifiques du personnel d'encadrement doivent être détaillées dans des « fiches de fonctions ». Au besoin et par délégation, des remplaçants désignés et possédant des qualifications adéquates peuvent exercer les fonctions du personnel d'encadrement.

Cette distribution des tâches permet de savoir à tout moment qui dépend de qui, qui a autorité sur qui et qui fait (ou a fait) quoi. [29]

IV.1.1.1 Les postes clés

Ils comprennent les postes de pharmacien responsable (appelé également personne qualifiée), [38] de chef du département de production et de chef du département du contrôle de la qualité. Ces postes doivent être occupés par du personnel travaillant à plein temps.

Il est à noter que les chefs des départements de production et de contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre hiérarchiquement.

IV.1.2 Formation

L'évolution sans cesse de la technologie a fait de la formation du personnel une exigence légale pour la maîtrise de la qualité, elle permet au personnel d'accomplir convenablement et correctement sa mission au sein dans l'industrie du médicament.

Pour cela, le fabricant a l'obligation de lui assurer les formations requises et adéquates, et d'évaluer périodiquement leurs efficacités. Ces formations sont : [37]

- ✓ **La formation initiale ou de base**, comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'AQ et des BPF. Elle est assurée pour tout personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle, et pour toute personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits,
- ✓ **La formation du personnel nouvellement recrutés**, appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées,
- ✓ **La formation spéciale**, des personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier (produits hautement actifs, toxiques...).

Pour les visiteurs ou le personnel non formé, une information suffisante est fournie au préalable quant à l'hygiène personnelle et aux vêtements protecteurs.

NB : La formation continue doit être assurée, à côté de celle de base, et son efficacité pratique périodiquement évaluée.

IV.1.3 Hygiène du personnel

Elle tend à protéger le produit de toutes les contaminations possibles par le personnel. Les exigences strictes d'hygiène dans les zones de fabrication des produits stériles ne sont pas équivalentes pour les zones de stockage. De ce fait, les programmes de formation consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés en fonction des exigences de prévention propres à chaque département de l'usine.

Ces programmes doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures doivent être comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle.

Une visite médicale est obligatoire à l'embauche, et d'autres doivent être faites périodiquement à la recherche de maladies contagieuses. **[43]**

Le personnel doit respecter les règles de comportements et d'habillement suivantes: **[43]**

- ✓ Interdiction de manger, fumer ou mâcher dans les locaux,
- ✓ Le port de tenues vestimentaires adaptées aux différentes opérations.

IV.2 Locaux et matériels

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer.

Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre d'une part à minimiser les risques d'erreurs et d'autre part à permettre un nettoyage et un entretien efficaces, en vue d'éviter toute les contaminations possibles qui porteraient atteinte à la qualité des produits.

IV.2.1 Locaux

Le site d'implantation d'une usine pharmaceutique et l'orientation des bâtiments doivent être choisis de manière à limiter dans la mesure du possible les pollutions. De plus, l'agencement des locaux doit être conçu pour éviter les confusions, les omissions et les contaminations. [29]

Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement sans que cela ne présente aucun risque pour la qualité des produits.

L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés pour assurer que la qualité du produit soit sauvegardée. [34]

Les locaux doivent être conçus, construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.

IV.2.1.1 Zones de production

Ces zones sont réservées pour les opérations de fabrication et de conditionnement. Certains produits présentent un risque potentiel de contamination pendant leur fabrication, c'est pour cette raison que des locaux autonomes doivent

être réservés pour leurs productions afin de prévenir tous risques dus à des contaminations croisées. C'est le cas de :

- Certains agents hautement sensibilisants ou des préparations biologiques,
- Produits non médicamenteux,
- Substances chimiques dangereuses, tels que les pesticides et les herbicides,
- Certains autres médicaments (certains antibiotiques, certaines hormones, certains cytostatiques, certains médicaments hautement actifs).

Pour le dernier type des produits et dans des cas exceptionnels, on peut réaliser une fabrication dite "par campagne" dans les mêmes locaux à condition que des précautions particulières soient prises pour cet effet et les validations nécessaires réalisées.

a) La disposition des locaux

De préférence, la disposition des locaux doit s'accorder avec l'ordre logique de flux des matières et selon les niveaux de propreté requise. **[34]**

La pesée des matières premières doit normalement s'effectuer dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.

L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits pour pouvoir minimiser les risques de confusion, éviter la contamination croisée, et diminuer le risque d'omission ou d'erreur.

Les locaux de conditionnement doivent avoir été conçus à cette fin, organisés de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination et bien éclairées pour faciliter les contrôles visuels effectués sur la ligne de conditionnement.

b) Les précautions particulières

Afin de permettre un nettoyage aussi aisé qu'efficace (et une désinfection au besoin), les précautions particulières suivantes doivent être prises :

- Les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne libérant pas des particules,
- Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements doivent être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer,
- Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et munies de siphons « anti-retour ». Les canalisations ouvertes doivent être évitées, mais lorsqu'elles se justifient, elles devraient être peu profondes.

La ventilation par des installations de traitement d'air doit être adaptée à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.

IV.2.1.2 Zones de stockage

Elles doivent être suffisamment spacieuses, propres, conçues et adaptées en vue d'assurer les bonnes conditions de stockage des différentes catégories de produits.

Les paramètres de température et d'humidité doivent être mesurés régulièrement et maintenues dans des limites acceptables.

Les produits en quarantaine, refusés, rappelés ou retournés doivent être bien identifiés dans des zones distinctes, et les produits extrêmement actifs doivent être conservés en lieu sûr.

IV.2.1.3 Zone de contrôle de la qualité

Les laboratoires de contrôle doivent normalement être :

- séparés des zones de production,
- suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées.

Des exigences spéciales s'imposent dans les laboratoires où l'on manipule des substances particulières, tels que des échantillons de produits biologiques ou radioactifs.

IV.2.1.4 Zones annexes

Ces zones doivent être séparées des zones précédemment cités, on trouve les zones :

- De repos et de restaurations,
- Les ateliers d'entretien,
- Les animaleries.

Pour les vestiaires et sanitaires qui doivent être accessibles, ils ne doivent pas communiquer directement avec les zones de production ou de stockage.

IV.2.2 Matériel

Le matériel doit être conforme, nettoyable, désinfectable et même stérilisable si nécessaire. [43]

Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.

Pour le matériel de production, les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.

IV.2.2.1 Étalonnage

Un étalonnage régulier doit être réalisé pour le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle pour apporter la précision appropriée aux opérations effectuées.

Il est recommandé de conserver les poids étalons à l'abri de la poussière, dans un local régulé en température et en humidité relative. [33]

IV.2.2.2 Nettoyage

Les opérations de réparation, d'entretien et de nettoyage ne doivent pas présenter aucun risque pour les produits. Le matériel est nettoyé selon des procédures écrites validées. [29]

Le matériel de lavage et de nettoyage ne doit pas être, lui-même, une source de contamination. Des prélèvements sont effectués aux endroits les plus difficilement accessibles afin de vérifier l'absence de traces du produit précédent et aussi de traces des agents de nettoyage utilisés. [29]

IV.2.2.3 Qualification

La qualification du matériel est l'ensemble des opérations qui consistent à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. [30]

C'est une étape primordiale avant toute utilisation ultérieure d'un matériel.

IV.3 Production

Les opérations de production doivent suivre des instructions et des procédures bien définies, conformément aux autorisations de fabrication et de mise sur le marché en vue d'obtenir des produits de la qualité requise. [71]

Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication. Toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions.

Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée. Des données scientifiques et techniques fiables doivent être communiquées par écrit pour montrer que les spécifications sont respectées et que les résultats escomptés sont atteints de façon reproductible. [16]

IV.3.1 Généralités

L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé et la production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.

Toutes les manutentions de produits doivent être effectuées conformément à des procédures et à des instructions écrites, à savoir les opérations : de la réception, de la quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, des opérations de production, du conditionnement et de la distribution.

D'ailleurs il est essentiel de préciser que :

- des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, sauf absence d'un risque de mélange ou de contamination,
- en cas d'utilisation des substances ou des produits secs, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières,
- en cas de nécessité, des bilans comparatifs du rendement doivent être effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables,
- un étiquetage correct, clair et sans ambiguïté devra être respecté pour tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et les locaux utilisés. Cet étiquetage devra contenir : le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot et ceci à tout moment de la production,
- l'utilisation des couleurs sur les étiquettes pour indiquer le statut du produit est souvent utile (en quarantaine, accepté, propre, ...),
- Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. Le cas échéant, le département du CQ doit être impliqué si nécessaire.

IV.3.2 Prévention des défauts pendant la fabrication

Pour pouvoir prévenir les défauts au cours d'un processus, il est primordial de déterminer avant et avec précision les causes ou risques susceptibles d'engendrer ces défauts. Après, il est possible de prendre toutes les précautions « préventives » nécessaires.

Dans l'industrie pharmaceutique, un ensemble de mesures est pris pour éviter tout risque de dysfonctionnement qui constituera une dérive de la qualité souhaitée.

Ces défauts qui sont : omissions, erreurs opératoires, pollutions, altérations, etc., peuvent être prévenues en évitant les risques suivants :

- *les mélanges et les confusions M,*
- *les altérations A,*
- *les contaminations C,*
- *les erreurs quantitatives Q,*
- *l'hétérogénéité H* des lots peut se produire lorsque les différentes parties du lot ne subissent pas un traitement uniforme ; certaines unités sont alors exposées à plus de risques que d'autres. [29]

Tout au long du flux de matière, les risques ne sont pas de la même criticité durant chaque étape de fabrication (cf. figure 13) et par conséquent les précautions à prendre seront d'autant différentes d'une étape à l'autre.

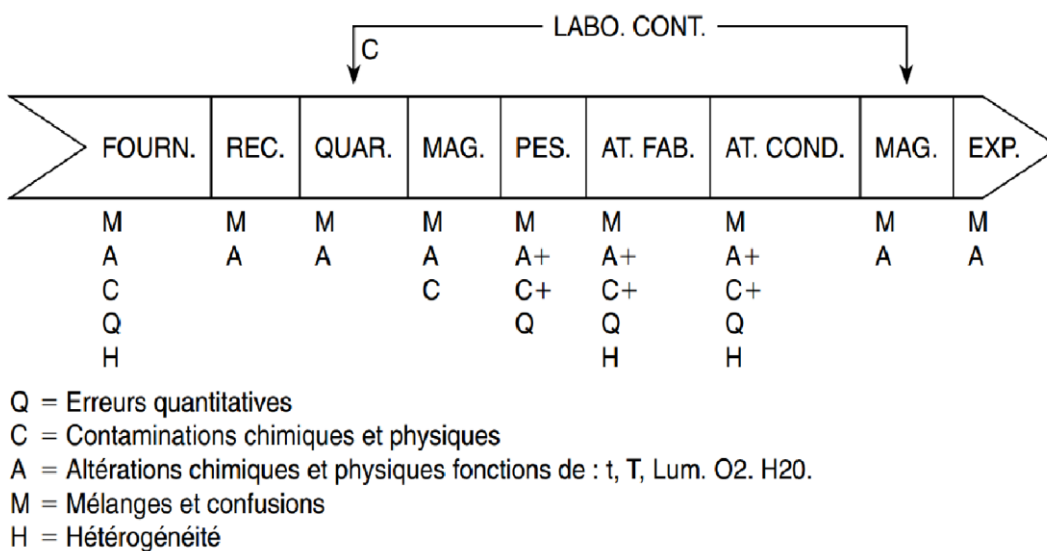


Figure 13 : Les risques à l'origine des défauts au cours du flux de matière [29]

Une anomalie détectée précocement dans le flux matière, coutera moins cher à l'entreprise.

IV.3.2.1 Les contaminations croisées

C'est la contamination d'une MP ou d'un produit par un autre produit. L'importance du risque varie selon le type du contaminant et du produit contaminé. Parmi les contaminants les plus dangereux, on cite les substances hautement sensibilisantes, les cytotoxiques, etc.

a) La prévention

La prévention de la contamination croisée avec des principes actifs (PA) est cruciale et nécessite une attention particulière dans les industries pharmaceutiques. [54]

Elle permet de limiter soit : les sources de contamination, de bloquer le transport ou les mécanismes de déposition des contaminants. La connaissance des propriétés des matières, de la conception des locaux et des phénomènes de transport est indispensable. [25]

Au niveau de l'industrie du médicament, la contamination croisée devrait être évitée en prenant des mesures organisationnelles ou techniques appropriées, par exemple : [71]

- a) la production dans des zones consacrées (qui peut être nécessaire pour les produits tels que les pénicillines, les vaccins vivants, etc.),
- b) la production par campagne suivie d'un nettoyage approprié conformément à une procédure de nettoyage validée pour chaque produit et pour chaque zone,
- c) l'utilisation des sas conçus de manière appropriée, de différences de pression, et des systèmes d'alimentation et d'extraction d'air,

- d) la diminution du risque de contamination causée par la recirculation ou la reprise d'air insuffisamment ou non traité,
- e) le port de vêtements protecteurs lorsque les produits ou les matériaux sont traités,
- f) l'emploi des procédures de décontamination et de nettoyage d'efficacité connue,
- g) l'utilisation de "systèmes clos" dans la production,
- h) la recherche des résidus,
- i) l'usage d'étiquettes mentionnant d'état de propreté de l'équipement.

IV.3.3 Achats

L'achat des MP et des AC ne devrait plus être considéré juste comme une transaction financière simple, pour cela il est devenu primordial de : **[34]**

- impliquer, dans la décision d'achat, le personnel ayant une connaissance :
 - technique des exigences de chaque matière,
 - et approfondie des fournisseurs et des produits.
- s'approvisionner auprès des fournisseurs agréés ou directement du fabricant si possible,
- Tous les aspects de la provision devraient être discutés et convenus.

NB : Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des MP. **[34]**

IV.3.4 Réception des fournitures

L'architecture de la zone de réception doit pouvoir assurer une protection de la marchandise du climat. **[71]**

La livraison peut contenir :

- Les MP : Les principes actifs et les excipients,
- Les AC : flacons, étiquettes, etc...,
- Les produits de sous-traitance : PSFI, PFI,
- Autres : machines, produits de nettoyage, etc...

IV.3.4.1 Contrôle à réception

A la réception des MP, des AC et des produits de sous-traitance le personnel du magasin contrôle minutieusement, à chaque livraison, les paramètres suivants :

[34]

- l'intégrité et la fermeture des emballages ou des récipients,
- la correspondance des informations entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur,
- la conformité du bon de fourniture à la commande,
- et si nécessaire, les récipients doivent être nettoyés.

IV.3.4.2 L'étiquetage

Il doit renseigner sur :

- le nom et le code interne utilisé dans l'entreprise,
- le numéro de lot attribué lors de la réception,
- le statut du contenu (accepté ou refusé, ...etc.),
- la date de péremption ou date de recontrôle.

Or, une informatisation du système de stockage dispensera d'afficher l'ensemble des données, précédemment cité, sur les étiquettes.

IV.3.5 Quarantaine

Après la réception, les MP et AC sont stockés aussitôt au niveau de la quarantaine, dans le respect des conditions de stockage déterminées par le fabricant, en attente de libération pour l'utilisation ultérieure en fabrication.

C'est une zone de stockage « temporaire » dans laquelle les produits attendent l'acceptation du contrôle pour passer dans le magasin. Or, la séparation entre quarantaine et magasin peut être physique ou administrative. [29]

A ce niveau les MP et AC sont contrôlés par le département CQ. En effet ils subissent un échantillonnage et un contrôle qualité adéquat pour assurer leurs conformités avec les spécifications correspondantes précédemment établies.

IV.3.6 Magasin de stockage des MP et AC

A ce niveau sont stockés les MP et AC « acceptés » par le CQ pour accéder au flux de matière par la suite. On notera que :

- Seules peuvent être utilisées en fabrication les MP et les AC qui ont été libérées par le département du CQ et qui sont en cours de validité, c'est « la prise (ou mise) en stock pharmaceutique », [29]
- Les MP doivent être stockés dans le respect des conditions déterminées par le fournisseur pour chaque matière, et qui devraient être régulièrement contrôlées, [34]
- Les AC imprimés et les étiquettes volantes doivent être stockés dans des zones convenablement protégées et surveillés en vue d'empêcher tout accès non autorisé,
- Les lots doivent être correctement isolés et le stock devrait être tourné sur la base FIFO (first in first out) voire FEFO (first expired first out). [34][48]

IV.3.7 Pesée

La pesée des MP devrait être effectuée dans des zones de pesée séparées conçues pour cette utilisation. De telles zones peuvent faire partie des zones de stockage ou des locaux de fabrication. [71]

Les MP sont bien pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés, selon une procédure écrite. Les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot doivent être rassemblés et étiquetés comme tels et de façon visible.

La nature de chaque substance délivrée, ainsi que son poids ou son volume, doivent être vérifiés indépendamment et la vérification notée.

IV.3.8 Opérations de fabrication

IV.3.8.1 Avant de commencer

Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer :

- du « vide de chaîne » (VDC), également appelé « vide de ligne », c'est-à-dire vérifier que :
 - la zone de travail et le matériel sont propres,
 - toute MP, produit, résidu de fabrication antérieure ou document devenus inutiles sont ainsi éliminés.
- De la disponibilité de toutes les MP, du matériel nécessaire et des procédures relatives aux opérations de fabrication.

IV.3.8.2 Pendant

Le personnel veille au bon déroulement des opérations de fabrication, [29] à la réalisation des contrôles en cours de fabrication et les enregistre. [14]

IV.3.8.3 Après

Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être conservés dans des conditions convenables ou bien acheminés aux ateliers de conditionnement. Tout écart significatif par rapport au rendement attendu de la fabrication doit être analysé.

IV.3.9 Opérations de conditionnement

IV.3.9.1 Avant de commencer

Les mêmes précautions à respecter que celles décrites pour les opérations de fabrication en notant qu'il faudra remplacer les termes :

- MP par : AC et produits à conditionner,
- les opérations de fabrication par les opérations de conditionnement.

IV.3.9.2 Pendant

Le personnel devrait effectuer :

- L'étiquetage aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises en œuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage,
- Les contrôles du produit en ligne de conditionnement.

IV.3.9.3 Après

A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée.

Il est essentiel d'établir un bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'AC imprimés et du nombre d'unités produites et de signaler toute différence significative ou inhabituelle.

IV.3.10 Stockage et expédition

Le stockage des PF devrait être immédiat et maintenu en quarantaine, physiquement ou administrativement, dans les conditions établies par le fabricant, jusqu'à la libération définitive du lot. **[34]**

Seuls les PF libérés, après CQ et revue du dossier de lot du produit, peuvent être stockés dans une zone du magasin réservée aux PF prêts pour la distribution.

Également, les lots doivent être correctement isolés et le stock devrait être tourné sur la base FIFO (first in first out) voire FEFO (first expired first out). **[34][48]**

NB : les produits refusés, récupérés et retournés doivent être stockés séparément des PF libérés.

IV.4 Contrôle qualité

Le contrôle qualité (CQ) prend une attention particulière au niveau des BPF, du fait de son rôle déterminant pour certifier que les MP, AC, les produits intermédiaires, les produits vrac et les PF sont conformes aux spécifications préétablies dans le dossier d'AMM ou à la pharmacopée ; il s'agit d'une « vérification de conformité ». [48]

Il consiste à vérifier le respect des normes BPF dans le laboratoire de contrôle. [48] Il est le maillon de sécurité qui, à côté des données de la fabrication et du conditionnement, permettra ou non la libération du PF pour la distribution.

Le rôle du CQ est axé sur un ensemble d'essais tel que sur l'environnement, les équipements, les articles de conditionnement et non pas uniquement sur le contrôle des matières et des produits conformément aux normes. [34]

Le CQ concerne les cinq éléments mentionnés dans la figure suivante (Fig.14) :

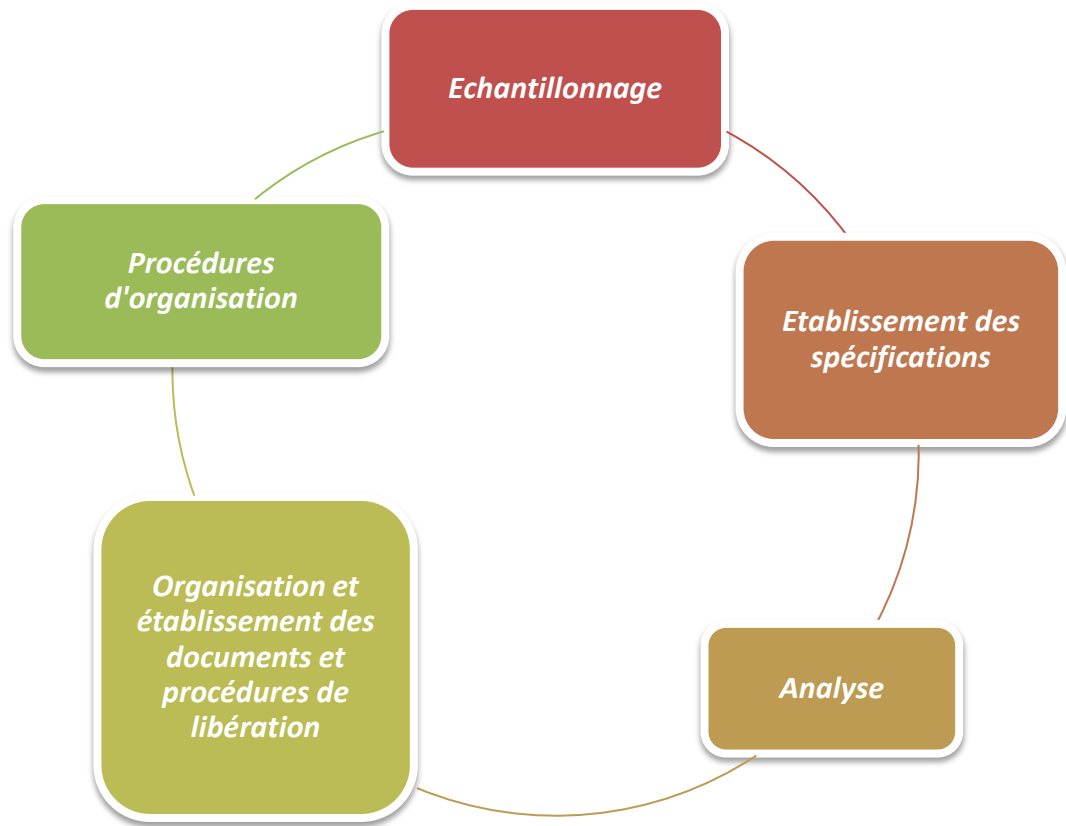


Figure 14 : *les éléments concernés par le CQ*

Concernant l'organisation, l'établissement des documents et procédures de libération le CQ garantit que :

- des essais nécessaires et appropriés sont effectués,
- MP, AC et PF ne sont libérés qu'après vérification que leurs qualité soient satisfaisantes.

En plus, il est important de noter que le CQ doit participer impérativement à toute décision en relation avec la qualité du produit.

IV.4.1 Caractéristiques générales du département de CQ

Pour garantir la qualité des médicaments, les BPF précisent que le propriétaire de l'autorisation de fabrication (le fabricant) doit se doter d'un département de CQ répondant aux conditions suivantes : [34]

- être indépendant hiérarchiquement des autres départements, est fondamental,
- être placé sous autorité d'une personne de qualifications et d'expériences suffisantes,
- avoir des moyens suffisants pour accomplir sa mission.

IV.4.1.1 Le CQ du flux de matière

Le département de CQ intervient, en effectuant successivement les étapes d'échantillonnage et de contrôle, à trois niveaux dans le flux de matière (cf. Figure 15).

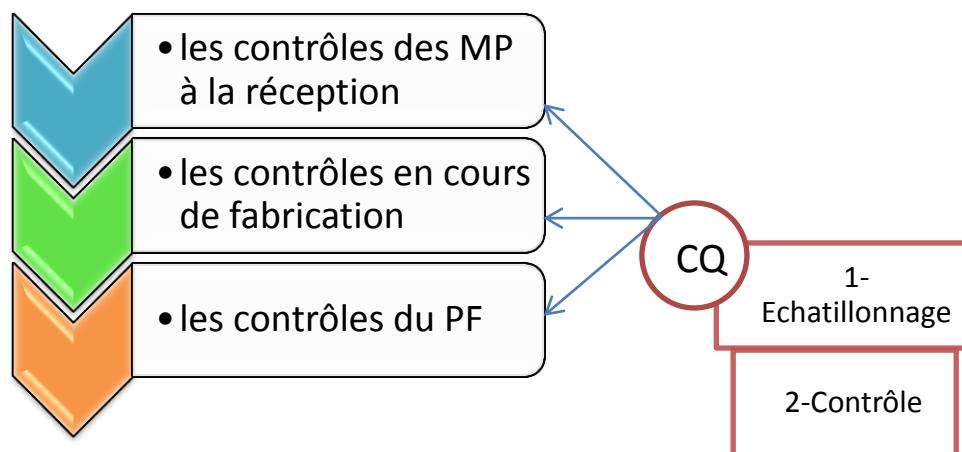


Figure 15 : Intervention du CQ au niveau du flux de matière

Ces étapes d'échantillonnage et de contrôle sont traitées, en plus d'autres, au niveau des bonnes pratiques de laboratoire de CQ (sous chapitre suivant).

IV.4.1.2 Evaluation de la conformité du PF avant sa libération

A la fin de toutes les étapes de production (fabrication et conditionnement) et de contrôle qualité la conformité du PF va être évaluée avant sa libération. Cette évaluation devra prendre en compte l'ensemble des éléments représentés dans la figure 16 ci-après.

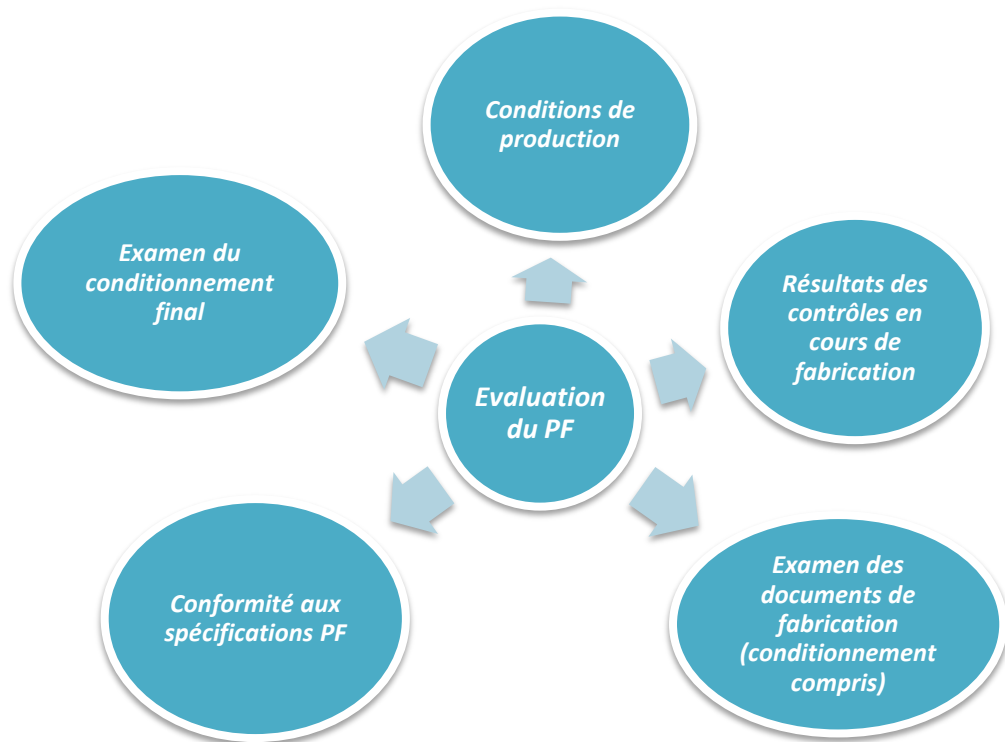


Figure 16 : *les éléments pris en compte pour l'évaluation du PF par le département de CQ*

IV.4.2 Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle qualité

Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des opérations de fabrication.

La sous-traitance de certaines opérations de contrôles des MP aux fournisseurs (prélèvement, analyse complète ou partielle, etc.) est une pratique nécessitant un encadrement rigoureux dans un cadre contractuel bien défini entre le fournisseur et l'industrie pharmaceutique pour garantir un résultat optimal. [31]

IV.4.2.1 Documentation

Pour chaque lot, la documentation CQ doit contenir les éléments suivants :
[34]

- les spécifications,
- les procédures d'échantillonnage,
- les procédures de contrôle et les enregistrements,
- les rapports et/ou les certificats d'analyse,
- les données des programmes de surveillance de l'environnement,
- les enregistrements obtenus lors de la validation ou la vérification des méthodes de contrôle,
- les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel.

IV.4.2.2 Echantillonnage

C'est une étape critique du fait qu'un simple risque de contamination peut fausser les résultats de l'analyse. Pour cette raison, les prélèvements des échantillons doivent être effectués selon des procédures d'échantillonnage approuvées précisant les détails comme : la méthode et le matériel utilisés, la quantité à prélever, etc...

Les échantillons de référence doivent être représentatifs du lot dont ils sont issus.

Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés.

IV.4.2.3 Le contrôle

Tous les tests décrits au niveau de l'AMM doivent être effectués conformément à des méthodes d'analyses approuvées, y compris les contrôles en cours de fabrication réalisés par le personnel de production.

Pour chaque stade de la production correspond un ensemble particulier de contrôles, par exemple pour :

- les MP : l'identité et la qualité (pureté), si oui ou non ils seront présents dans le PF, doit être établie et contrôlée, **[18]**
- les PF : les contrôles galéniques, chimiques et/ou bactériologiques. **[40]**

Les procédures analytiques doivent avoir leur exactitude statistique, précision, sensibilité, robustesse et reproductibilité testés. Ces procédures utilisées pour évaluer la qualité du PF ont la plus haute priorité pour la validation complète et exhaustive. **[16]**

Les résultats sont par la suite enregistrés et vérifiés par rapport aux ceux de référence. Les enregistrements doivent comprendre des renseignements précis, tels que pour un PF: le nom du produit, son dosage, le numéro de lot, le nom du fabricant, la référence aux spécifications utilisées, les dates de contrôles, etc...

Il convient de suivre des procédures écrites dans la préparation des réactifs, solutions titrées, verrerie graduée, substances de référence et milieux de culture, utilisés lors des contrôles.

IV.4.2.4 Programme de suivi de la stabilité

L'objet d'un tel programme est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité, de façon appropriée et continue, et de déterminer s'il est toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage.

Les essais des conditions de stockage, la durée des études, la fréquence des tests, les méthodes utilisées pour la pureté et la caractérisation doivent être tous validés pour prouver qu'ils sont capables de détecter avec précision les changements au cours du stockage, y compris des changements subtils qui reflètent la dégradation et la perte de l'activité du produit. **[16]**

Le programme concerne le produit dans son conditionnement final c'est-à-dire le PF, mais il peut être envisagé également pour :

- les produits vrac, stockés pendant une longue période avant d'être conditionné,
- les produits intermédiaires, sont stockés et utilisés pendant des périodes prolongées.

Pour chaque produit fabriqué, il doit être inclus dans le programme au moins un lot par an pour chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire. Le

nombre de lots et la fréquence des contrôles doivent fournir suffisamment de données pour permettre une analyse de tendance.

Les résultats doivent faire l'objet d'un rapport et ceux qui sont hors spécifications ou les tendances anormales doivent faire l'objet d'une investigation. Vers la fin, les résultats sont communiqués aux personnes occupant les postes-clés, en particulier au pharmacien responsable.

Dans certains cas, il est nécessaire d'inclure des lots supplémentaires dans le programme, par exemple après tout changement ou déviation significatif du procédé de fabrication ou de conditionnement.

IV.5 Documentation

Ecrire ce qu'il faut faire, faire ce qui est écrit, enregistrer ce qui a été fait, contrôler, évaluer et améliorer, telle est la règle d'or de la documentation. **[48]**

La documentation est une partie essentielle de l'assurance qualité, elle relie tous les aspects des BPF. L'industrie pharmaceutique doit posséder une bonne structure documentaire, il est aussi important pour le fabricant d'avoir la documentation correcte que d'avoir le produit voulu. **[34]**

Elle fait partie intégrante de tout programme d'assurance qualité car elle permet d'établir à la fois les circonstances et les preuves de tous les éléments qui contribuent à la qualité des produits et des services. **[66]**

IV.5.1 Les caractéristiques de la documentation

La documentation écrite doit être claire et lisible. Elle supprime le risque de transmission des erreurs inhérentes aux communications verbales et permet de retracer l'historique d'un lot. Les documents peuvent être informatisés à condition que leur informatisation soit validée. **[29]**

La validation d'un système informatisé est plus qu'un simple test à la fin du cycle de développement des systèmes. Elle se préoccupe de la conception de la qualité dans le produit à partir du début du projet. **[35]**

Les documents utilisés doivent avoir une présentation normalisée et adaptée au contexte local. Ils doivent être conformes à la réglementation nationale et satisfaire aux exigences médicales **[66]** et disponibles pour le personnel exécutant.

IV.5.2 Les différents types de documents

L'application de l'assurance qualité nécessite la formalisation par écrit et donc, s'accompagne de la rédaction de plusieurs types de documents : manuel de qualité, procédures, modes opératoires... [20] La rédaction du manuel est la première des missions de la cellule d'AQ.

Au sein des entreprises il existe une hiérarchie des documents qu'on pourrait schématiser de la façon suivante : (cf figure 17)

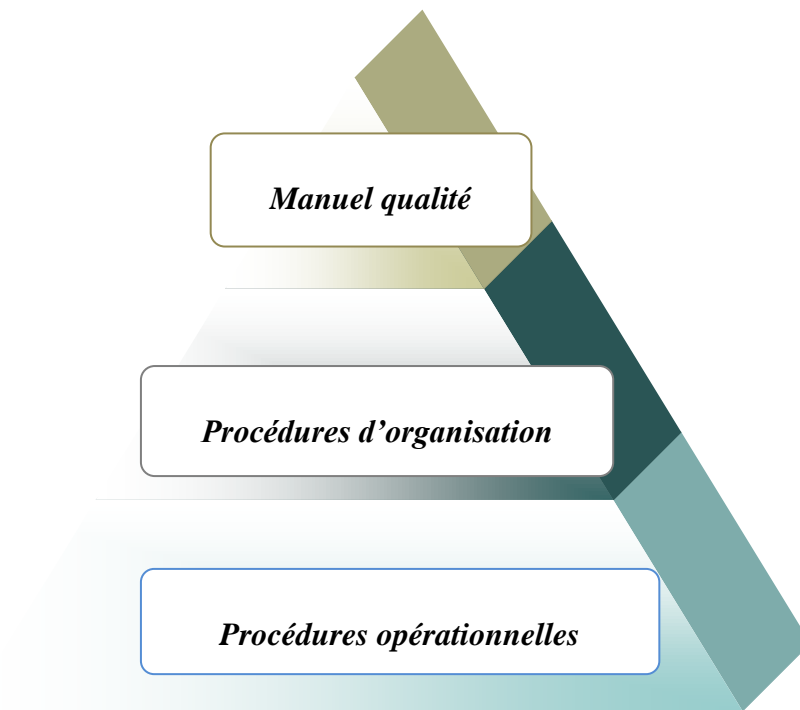


Figure 17 : Représentation schématique de la hiérarchie des documents au sein d'une entreprise pharmaceutique

IV.5.2.1 Manuel qualité :

Au sommet de la pyramide : c'est un document général qui énonce la politique qualité, le système qualité et les pratiques qualité de l'entreprise. C'est l'élément visible du système qualité, il doit répondre à trois points :

- Fixer les règles de qualité et indiquer les objectifs pour en maintenir le niveau,
- Décrire les responsabilités et l'organigramme des personnes,
- Décrire de manière générale les procédures techniques. [20]

IV.5.2.2 Procédures générales :

Au milieu de la pyramide : elles concernent les règles d'organisation et de travail qui peuvent être communes à plusieurs services (procédures de nettoyage, procédures de la formation, etc.)

IV.5.2.3 Procédures opérationnelles :

En bas de la pyramide : ce sont toutes les instructions écrites et les recueils de données utilisés au niveau des ateliers ou services.

- les instructions écrites ou procédures, dont le rôle est de donner des instructions précises pour produire et pour contrôler ou bien celles administratives (procédures de contrôle, etc.),
- les recueils de données (relevés et enregistrements par exemple), dont le but est de recueillir toutes les informations sur les opérations en cours de production et de contrôle. [29]

D'une façon générale une procédure est définie comme étant : [23]

- un enchaînement de tâches élémentaires standardisées,
- déclenchées en amont par l'expression d'un besoin quelconque,
- limitées en aval par l'obtention d'un résultat attendu.

Chaque procédure se présente donc comme une suite d'opérations effectuées dans une même séquence de temps, par un nombre limité d'acteurs appartenant à un même sous-ensemble. [23]

En d'autres termes (cf. figure 16) les procédures sont destinées à faire descendre les informations du haut de la hiérarchie vers les exécutants, tandis que les recueils de données vont les faire remonter de la base vers la direction pour lui fournir des éléments de décision (libération de lot par exemple).

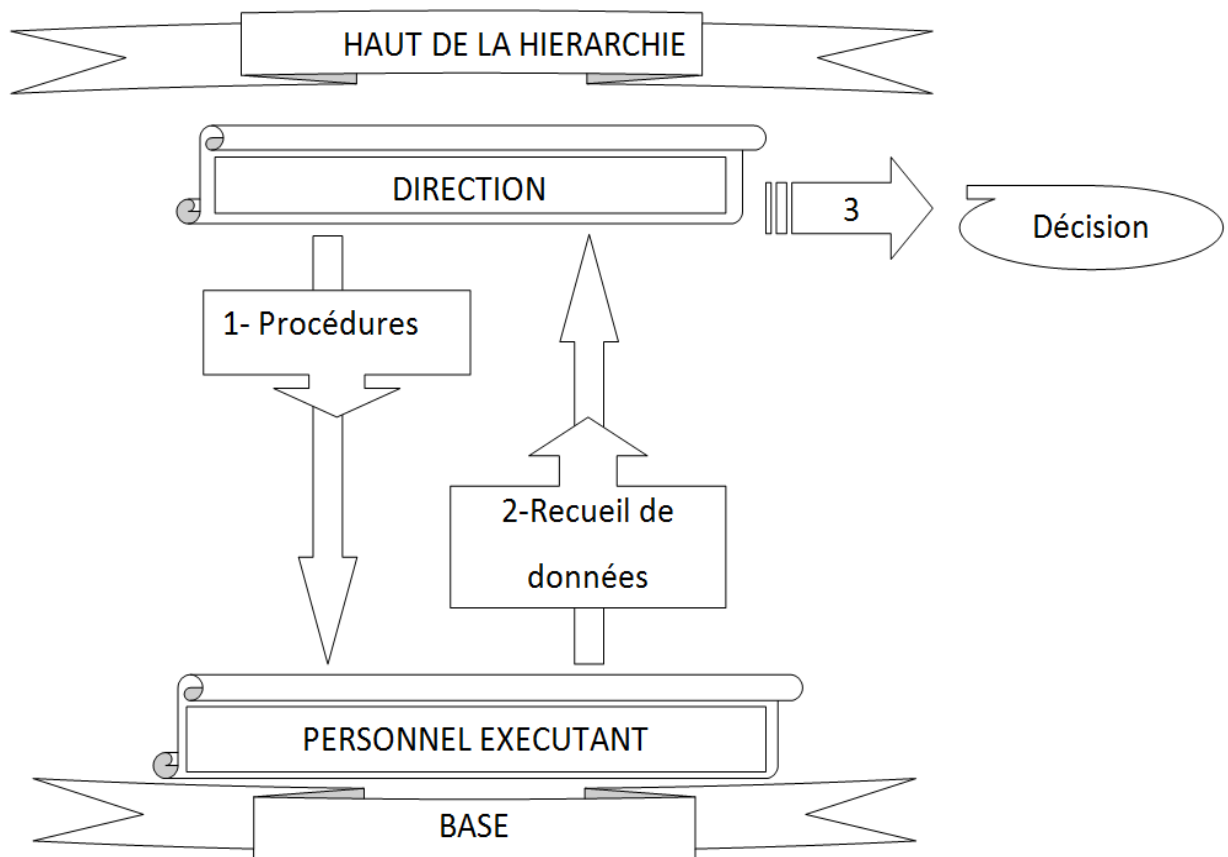


Figure 18 : *Les deux types de la documentation et leurs relations successives avec la direction et le personnel exécutant*

Pour éviter toute erreur due aux documents, la gestion de ceux-ci dans l'entreprise doit être centralisée et rigoureusement réglementée. [29]

IV.5.3 La gestion documentaire [5]

La gestion documentaire est une des clés de l'efficacité et l'efficience de la démarche qualité. Elle permet d'offrir à l'ensemble des professionnels une visibilité sur les procédures existantes conduisant à une mise en commun permettant d'améliorer les organisations et de sécuriser toutes les étapes critiques.

Elle va chercher à assurer la cohérence entre les différents documents, l'accessibilité des documents et le partage des documents pour tous les acteurs concernés. En d'autres termes, il faut mettre en place une approche méthodique qui permettra à chaque professionnel de disposer à tout moment du bon document dans sa bonne version en fonction de ses besoins.

V. RÉDACTION DE LA PROCÉDURE DE LIBÉRATION

V.1 Page de distribution

	Intitulé de poste	Nom du destinataire	Exemplaire
Pour application	Pharmacien responsable	Mr	1
Pour information	Les responsables des départements de fabrication et de conditionnement	Mr	2
	Le responsable management de la qualité	Mr	3
	Le responsable de laboratoire de contrôle	Mr	4
	Le responsable des affaires réglementaires	Mr	5
	Responsable magasin	Mr	6

V.2 Références

Les Bonnes Pratiques de Fabrication.

V.3 Définitions et abréviations

V.3.1 Définitions

Dossier de lot : c'est le support permettant de retracer l'historique d'un lot depuis la mise en œuvre des MP/AC jusqu'au conditionnement final en incluant les contrôles nécessaires à chaque étape. Il contient la formule de fabrication, les instructions de fabrication, de conditionnement et de contrôle. Les enregistrements des données sur le dossier de lot se font en temps et en heure, et dans le souci d'éviter toute erreur de transcription.

V.3.2 Abréviations

AC : articles de conditionnement

AQ : assurance qualité

BPF : bonnes pratiques de fabrication

CDP : centrale de pesée

CQ : contrôle qualité

FP : fiche de pesée

MP : matière première

OC : ordre de conditionnement

OF : ordre de fabrication

OOS : out of specification

PI : produit importé

PF : produit fini

PLANIF : planification

PROD : production

PSFI : produit semi-finis importé

RAS : rien à signaler

RMQ : responsable management de la qualité

SO : semi œuvre

V.4 Objectif et domaine d'application

V.4.1 Objectif

Les Bonnes Pratiques de Fabrication précisent qu'il faut « garantir que les analyses nécessaires et appropriées ont été réellement effectuées et que les matières premières et les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante, et aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant que le pharmacien responsable n'ait certifié qu'il répond aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ».

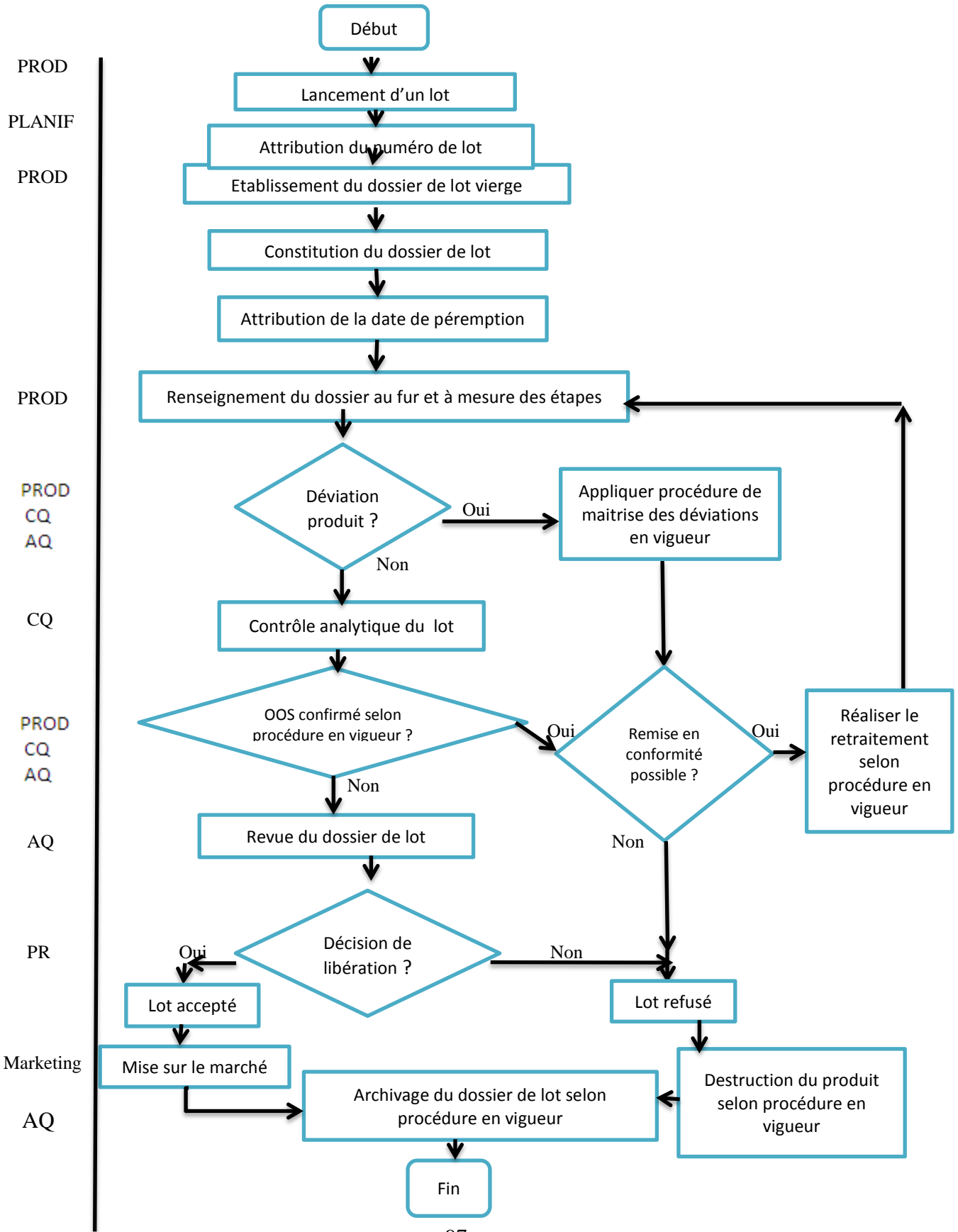
La libération d'un lot d'un produit pharmaceutique est la décision qui autorise sa distribution sur le marché en MV, EMG ou autre. Cette décision est prise après plusieurs contrôles et étude du dossier du lot.

V.4.2 Domaine d'application

Ceci concerne :

- La libération de tous les produits mis sur le marché à savoir les produits finis fabriqués ou importés en conditionnement final notamment :
 - Les modèles ventes (MV) ;
 - Les modèles échantillons médicaux gratuits (EMG) ;
 - Les modèles export (EXP).
- L'accord de transfert pour la distribution et la promotion des produits représentés par l'industrie pharmaceutique.

V.5 Logigramme



V.6 Description détaillée de la procédure

V.6.1 Responsabilités

Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication a pour responsabilité de fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité.

Lorsqu'un établissement pharmaceutique industriel comprend deux ou plusieurs sites de fabrication et/ou de stockage, le pharmacien délégué peut assurer le rôle du pharmacien responsable dans le site où il siège.

V.6.2 Déroulement

V.6.2.1 Lancement d'un lot

a) Lancement d'un lot de produit fabriqué

i. Attribution du numéro de lot

A partir du programme de fabrication confirmé par la Direction Technique, à chaque lot programmé est attribué un N° de lot unique, enregistré sur un registre des numéros de lots.

ii. Etablissement du dossier vierge

A partir du programme de fabrication, au niveau du secrétariat, sont préparés les dossiers de lot des produits à fabriquer dans la semaine : une enveloppe formulaire dossier de lot est préparée par la secrétaire qui y renseigne le nom et le numéro de lot du produit avec photocopie du mode opératoire de préparation et de conditionnement.


iii. Lancement

Le préparateur chargé de la fabrication d'un lot donné, transmet la fiche de pesée correspondante (dite ordre de fabrication) renseigné par le N° de lot et visée pour attester la vérification du N° de lot attribué, au responsable de la centrale de pesée, qui par la pesée des MP, déclare le lancement de la fabrication du lot.


iv. Etapes de constitution du dossier de lot

Afin de libérer un lot de spécialités pharmaceutiques et de livrer un produit en tout point conforme à son dossier technique et pharmaceutique, plusieurs étapes successives sont réalisées ainsi que différents contrôles. Ceci est consigné au niveau des enregistrements correspondants du mode opératoire de fabrication, de conditionnement et de contrôle.

En cas de déviation « produit » c.à.d. ayant un impact direct ou indirect sur la qualité du produit, un enregistrement est obligatoire, de plus pour éviter toute confusion avec un produit conforme, l'isolement et l'identification du produit est immédiat, des corrections et des actions correctives, le cas échéant, sont mises en place.

 *1^{er} étape : pesée des matières au niveau de la CDP selon la procédure en vigueur*

Avant d'être livrées dans les ateliers de fabrication, les matières premières et les assimilés MP libérés sont vérifiés du point de vue de leur identité et de leur quantité, puis pesés sous double contrôle.

 *2^{ème} étape : fabrication dans les ateliers de fabrication selon la procédure en vigueur*

C'est à cette étape que la date de péremption est définie à partir de la date de début de fabrication et selon la procédure en vigueur.

Avant de commencer la fabrication, il est vérifié et consigné sur des enregistrements appropriés que le matériel et la zone de travail sont bien débarrassés de tout produit ou document précédemment utilisé, que le matériel est propre et adapté conformément aux techniques de vide de chaîne et de nettoyage correspondantes, que le matériel est étalonné.

Pendant la fabrication, les informations suivantes


- nom du produit, numéro de lot ;
- dates et heures de début de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la fabrication, nom du responsable de chaque fabrication ;
- le visa des opérateurs des étapes critiques et de la ou des personnes responsables des vérifications ;
- le numéro de lot, le numéro d'analyse et la quantité de chaque matière première réellement pesée ;
- toute opération de fabrication ou événement d'importance et le matériel utilisé ;
- un relevé des contrôles en cours de fabrication et les visas des personnes qui les ont effectués ainsi que les résultats obtenus ;
- les données, le cas échéant, de température, d'humidité et de pression des locaux ;
- les quantités de produit obtenu aux différentes étapes intermédiaires de fabrication (rendement).

Sont relevées au fur et à mesure de chaque opération au niveau des pages du mode opératoire de fabrication.

Le produit est contrôlé régulièrement lors de sa fabrication pour que tous les médicaments fabriqués soient identiques au prototype défini dans le dossier technique déposé pour l'obtention de l'AMM.

L'enregistrement de ces contrôles est réalisé au niveau des pages du mode opératoire correspondant. Tous les enregistrements sont insérés dans le dossier de fabrication.

A la fin, le dossier de fabrication est signé et daté pour accord par le pharmacien responsable des opérations de fabrication du produit.

 *3^{ème} étape : conditionnement dans les ateliers de conditionnellement selon la procédure en vigueur*

Avant de commencer le conditionnement, il est vérifié et consigné sur des enregistrements appropriés que le matériel et la zone de travail sont bien débarrassés de tout produit conditionné précédemment, de tout document devenu inutile et que le matériel est propre et adapté conformément aux techniques de vide de chaîne et de nettoyage correspondantes.

Pendant le conditionnement, les informations suivantes


- nom du produit, numéro de lot, date de péremption ;
- dates et heures de début des opérations de conditionnement ;
- le nom du responsable effectuant les opérations de conditionnement ;
- le nom et/ou visa des opérateurs des différentes étapes importantes ;
- les relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- les indications sur les opérations de conditionnement effectuées y compris les références du matériel et des linges de conditionnement utilisés ;
- si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, compostés ;

- les quantités et leur marque d'identification de tout article de conditionnement, des produits fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock ;
- les quantités du produit obtenu avec le bilan comparatif.

Sont consignés au fur et à mesure de l'avancement des opérations au niveau des pages du mode opératoire de conditionnement.

Le produit est contrôlé régulièrement lors de son conditionnement, l'enregistrement de ces contrôles est réalisé au niveau des pages du mode opératoire correspondant. Tous les enregistrements sont insérés dans le dossier de conditionnement.

A la fin, le dossier de conditionnement est signé et daté pour accord par le pharmacien responsable des opérations de conditionnement du produit.

 *4^{ème} étape : analyse du produit fini au niveau du laboratoire
PF*

Les analyses réalisées aux laboratoires permettent d'assurer la qualité physico-chimique et microbiologique du produit selon les spécifications requises.

Les contrôles effectués sont enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence.

Les enregistrements au niveau du dossier de contrôle qualité comprennent au moins les données suivantes :

- le nom du produit ;
- le numéro de lot ;
- les références aux spécifications correspondantes et techniques de contrôle ;
- les dates de contrôle ;
- le nom et visa des opérateurs ;
- le nom et visa des personnes ayant vérifié les analyses ;
- une décision claire d'acceptation ou de refus.

Tous les enregistrements sont insérés dans le dossier contrôle qualité.

A la fin, le dossier de contrôle qualité est signé et daté pour accord par le pharmacien responsable du contrôle qualité.

b) Lancement d'un lot d'un produit importé

i. Attribution du numéro de lot

Cette étape n'est pas applicable : le N° du lot de produit importé étant conservé durant toute sa durée de vie au sein de l'industrie pharmaceutique.

ii. Etablissement du dossier vierge

Après réception du PFI, le responsable magasin quarantaine PF prépare l'enveloppe formulaire dossier de lot, en renseignant : le nom du PFI et le N° de lot, il prépare également le bon de livraison dont il renseigne toutes les rubriques (sauf le N° d'analyse).

iii. Lancement

La réception au niveau du laboratoire de contrôle du dossier de lot avec les documents de réception (facture, formulaire de réception, ...) déclenche le prélèvement par l'analyste responsable des PFI, le contrôle et la libération du PFI.

iv. Etapes de constitution du dossier de lot

Ne nécessitant aucune opération de fabrication ni de conditionnement supplémentaire, le PFI est un produit libéré tel quel après les contrôles à réception. Ainsi une seule étape permet de constituer le dossier de lot et permet de garantir de libérer un lot de spécialités pharmaceutiques en tout point conforme à son dossier technique et pharmaceutique, il s'agit de **l'étape Analyse du produit fini au niveau du laboratoire PF.**

Différents contrôles sont réalisés sur le produit et consignés au niveau du formulaire de réception, du bulletin d'analyse et des pages cahiers analystes :

- Les analyses réalisés aux laboratoires permettent d'assurer la qualité physico-chimique et microbiologique du produit selon les spécifications requises ;
- Les contrôles effectués, sont enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence.

En plus du BA du fournisseur, les enregistrements au niveau du dossier contrôle qualité comprennent au moins les documents suivants, à savoir :

- le nom du produit ;
- le numéro de lot ;
- les références aux spécifications correspondantes et techniques de contrôle ;
- les dates de contrôles ;

- le nom et visa des opérateurs ;
- le nom et visa des personnes ayant vérifié les analyses ;
- une décision claire d'acceptation ou de refus.

Tous les enregistrements sont insérés dans le dossier de contrôle qualité.

A la fin le dossier de de contrôle qualité est signé et daté pour accord par le pharmacien responsable.

En cas de déviation « produit » c.à.d. ayant un impact direct ou indirect sur la qualité du produit, un enregistrement est obligatoire, de plus pour éviter toute confusion avec un produit conforme, l'isolement et l'identification du produit est immédiat, des corrections et des actions correctives, le cas échéant, peuvent être mises en place suite à la décision du pharmacien responsable du laboratoire fournisseur concerné.

V.6.2.2 Revue du dossier de lot

Pour permettre au pharmacien responsable de donner un statut, une revue du dossier de lot est réalisée : l'évaluation des produits finis, en vue de leur libération pour la vente ou la distribution, prend en compte l'ensemble des données nécessaires (résultats analytiques) y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini, et l'examen du conditionnement final.

a) Revue du dossier de lot d'un lot de produit

Lorsque l'assistant qualité a terminé son étude selon la procédure en vigueur, il transmet le dossier de lot complet au responsable management de la qualité avec le formulaire « fiche SQ » où sont enregistrés ses contrôles.

Dans le cas où les conclusions analytiques du lot et la revue du dossier de lot ne mettent pas évidence de dysfonctionnement empêchant la libération du produit, l'assistant qualité prépare l'étiquette « Accepté » et renseigne le nom et le N° de lot.

Le responsable management de la qualité :

- vérifie la revue du dossier de lot et la présence de tous les documents, sinon il renvoie le dossier pour complément d'étude.
- conclut par rapport aux résultats obtenus par l'assistant qualité en visant la fiche SQ, et en notant dans la case « Etude des résultats », du dossier CQ sa conclusion RAS si pas de remarque. Sinon, il note ses remarques et observations s'il y a lieu, sur la fiche SQ, en vérifiant dans ce cas la présence de tous les documents explicatifs : il vérifie que le suivi du constat qualité est correctement renseigné et que celui-ci est clôturé.

Lorsque le responsable management de la qualité valide les résultats de la revue il date et vise pour approbation la fiche SQ, le dossier CQ et le bon de livraison. Il date et signe dans les cases réservées à cet effet et appose le tampon « accepté » sur le bon de livraison et le vise.

Après approbation et visa du bon de livraison par le responsable management de la qualité le dossier est transmis pharmacien responsable.

NB : dans le cas d'un PFI la revue du dossier de lot est basée uniquement sur le dossier contrôle qualité et du BA du fournisseur.

V.6.2.3 *Décision de libération*

a) Libération d'un lot de produit fabriqué

Si la décision finale prise par le pharmacien responsable est de libérer le produit, il date et vise l'étiquette « acceptée » et le bon de livraison et transmet le dossier au responsable management de la qualité.

NB : cas des produits sous licence qui sont mis sur le marché (export ou local) par le laboratoire commettant lui-même, après la saisie informatique, une copie ou original de tous les documents du dossier de lot ou partie de ceux-ci (selon le contrat qualité défini avec ceux-ci), vérifiée par l'assistant qualité, est envoyée au pharmacien responsable du laboratoire commettant pour accord de libération. L'accord écrit correspond est archivé dans le dossier de lot dès réception.

b) Libération d'un lot de produit importé

La décision de libération dans ce cas s'appuie aussi sur le certificat de conformité visée par la personne qualifiée du site fabricant.

Si la décision finale prise par le pharmacien responsable est de libérer le produit, il date et vise l'étiquette « acceptée » apposée sur le dossier de lot et le bon de livraison et transmet le dossier de lot et le bon de livraison visés et datés, à l'analyste PFI qui enregistre la libération, en notant ses conclusions ainsi que la date de libération sur le registre PFI, puis transmet le dossier et le bon de livraison à l'assistant qualité pour mise à disposition informatique, et les échantillons pour archivage à l'échantilloteque (selon la procédure en vigueur).

V.6.2.4 Saisie des produits libérés sur un système informatique (exemple Adonix)

a) Saisie sur Adonix d'un lot de produit fabriqué

Le département management de la qualité :

- vérifie que le bon de livraison et « l'étiquette acceptée », sont visés par les personnes compétentes, et que les visas sont datés et identifiés,
- réalise la saisie informatique sur Adonix des bons de livraison en respectant les consignes décrites au niveau du manuel de l'utilisateur d'Adonix et en prenant soin d'imputer cette saisie sur la même date indiquée par l'étiquette « acceptée »,
- renseigne la rubrique « mise en stock informatique » sur le dossier de lot, et consigne cette opération en visant et datant sur le bon de livraison,
- remet ensuite le bon de livraison au magasin PF pour déplacement du lot de la quarantaine vers la zone des produits libérés.

b) Saisie sur Adonix d'un lot de produit importé

Idem que *V.6.5.1*

V.6.2.5 Livraison des PF libérés au magasin PF

Dès que le produit est accepté, le bon de livraison est transmis au responsable magasin PF pour qu'il puisse retirer le produit à la quarantaine PF.

- le bon de livraison donne la preuve de l'acceptation du produit par le pharmacien responsable,
- il est la base de vérification du produit à libérer : identité, quantité...,
- il y est inscrit la date réelle du transfert du produit vers le magasin,

- les visas des personnes concernées traduisent que le transfert est effectif.

a) Livraison d'un lot de produit fabriqué

Sous présentation du bon de livraison tamponné et visé par le pharmacien responsable.

b) Livraison d'un lot de produit importé

Idem que pour le lot de produit fabriqué.

V.6.2.6 Cas des produits non conformes

- En cas de déviation au cours de l'analyse, la procédure est appliquée pour rechercher les raisons de la non-conformité et décider de la réalisation ou non d'autres contrôles. Si après investigations le résultat est conforme, le lot étudié est débloqué et prend le statut de lot accepté.
- En cas d'OOS confirmé ou en cas de déviation au cours de la fabrication ou du conditionnement, la technique de déviation produit est appliquée pour rechercher les raisons de la non-conformité, et proposer si possible la remise en conformité du lot par des actions de correction telles que tri, retraitement (selon la procédure en vigueur).

Si aucune correction n'est possible pour rendre le lot conforme, le lot est jugé non conforme, le lot est alors bloqué et prend le statut de lot refusé.

Si après les corrections :

- Le lot est jugé conforme, le lot étudié débloqué et prend le statut de lot conforme,
- La non-conformité du lot persiste, les conclusions du contrôle sont soumises au pharmacien responsable pour décision.

Si la décision finale prise par le pharmacien responsable est de refuser le produit, un constat est émis précisant notamment les raisons de refus.

L'ensemble des produits mis en quarantaine sont regroupés dans des contenants qui sont scellés, ils sont étiquetés par une étiquette « Refusé » sur chacun des contenants, et ils sont ensuite stockés dans la zone des Refusés en attente de destruction.

Les documents relatifs à un lot (dossier de fabrication, motifs de refus,...) sont archivés et les mesures correctives sont prises pour que le problème ne se reproduise plus.

VI. DOSSIER DE LOT

VII.1 Dossier de lot

VII.1.1 Définition du lot

Les lots de médicaments sont des produits de qualité définie qui doivent être [29] :

- rigoureusement conformes aux exigences du dossier d'AMM,
- identiques entre eux,
- et homogènes.

VII.1.2 Définition du dossier de lot

Le dossier de lot est un dossier qui regroupe l'ensemble des recueils de données permettant de : [29]

- restituer l'historique de l'ensemble des opérations de fabrication, de conditionnement et de contrôle effectuées sur chaque lot, [14]
- s'assurer que ces opérations ont effectivement été réalisées en conformité avec les instructions écrites correspondantes,
- s'assurer que les résultats des opérations et des contrôles sont conformes aux spécifications du dossier d'AMM.

VII.2 Les éléments constitutifs d'un dossier de lot

Le dossier de lot est composé généralement de : [29]

- Un dossier de fabrication,
- Un dossier de conditionnement,

- L'ensemble des bulletins de contrôle des MP, des AC, des produits en cours de fabrication et des PF,
- Tous les enregistrements tels que tickets de pesée, diagramme de stérilisation, etc.,
- Et la décision sur le devenir du lot.

VII.2.1 Dossier de fabrication de lot [7]

Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication.

L'élaboration de ce dossier doit se faire avec le souci d'éviter toute erreur de transcription et le dossier doit porter le numéro du lot fabriqué.

VII.2.1.1 Formule de fabrication et instructions de fabrication

Une formule de fabrication et des instructions de fabrication agréées doivent exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer. Ces deux documents sont souvent réunis en un seul.

a) La formule de fabrication doit comporter :

- le nom du produit et la référence aux spécifications correspondantes,
- une description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot,
- une liste de toutes les MP entrant dans la fabrication, sous le nom utilisé dans l'établissement et avec leur numéro de référence et les quantités utilisées, ainsi que la mention de toute substance pouvant disparaître au cours de la fabrication,
- une évaluation du rendement final attendu, avec ses limites, ainsi que, le cas échéant, des rendements intermédiaires.

b) Les instructions de fabrication doivent au moins comporter :

- l'endroit où doit être effectuée la fabrication et les principaux appareils utilisés,
- les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel important (par exemple pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation),
- des instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par exemple pour le mélange : les temps de mélange, les températures...),
- les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites,
- les exigences concernant le stockage des produits en vrac, lorsque cela s'avère nécessaire, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage,
- toute précaution particulière à observer.

VII.2.2 Dossier de conditionnement de lot [7]

Un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement et l'élaboration d'un tel dossier doit être faite avec le souci d'éviter les erreurs de transcription.

Le dossier doit porter le numéro de lot et la quantité de produit vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot et la quantité prévue de produit fini à obtenir.

VII.2.2.1 Instructions de conditionnement

Des instructions de conditionnement doivent être rédigées et dûment approuvées pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement.

Celles-ci comportent normalement les éléments suivants, ou portent les références correspondantes :

- le nom du produit,
- la description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage,
- la présentation exprimée en termes de nombres d'unités, ou de poids ou de volume du produit dans le récipient final,
- une liste complète de tous les AC nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article,
- le cas échéant, un exemple ou une reproduction des AC imprimés et des modèles indiquant où doivent être apposés le numéro de lot et la date de péremption des produits,
- les précautions particulières à observer,
- une description des opérations de conditionnement, y compris toute opération secondaire importante et le matériel à utiliser,
- les détails des contrôles en cours de conditionnement avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

VII.2.3 Dossier de contrôle [7]

Il regroupe l'ensemble des bulletins de contrôle des MP, AC, PF et le cas échéant produits intermédiaires et vrac. Ces bulletins de contrôle sont des recueils de données permettant de retracer l'historique des contrôles établies par le laboratoire de CQ, par rapport aux spécifications correspondantes.

Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

On retrouve des spécifications pour :

- MP et les AC primaire ou imprimés,
- Les produits intermédiaires et vrac,
- PF.

Le contenu des spécifications pour les MP, les AC et les PF est représenté dans le tableau comparatif suivant :

Tableau IV : *Tableau comparatif entre les éléments des spécifications des MP/AC et celles des PF*

Spécifications	MP et AC primaire ou imprimés	PF
Description	Le nom utilisé dans l'établissement et le numéro du code interne	
	La référence à une monographie de la pharmacopée	La formule ou la référence correspondante
	Le nom des fournisseurs agréés et, si possible, du fabricant	
	Le spécimen des AC imprimés	La description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement
Echantillonnage et contrôle	Les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes	
	Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation	
Stockage	Les conditions de stockage et précautions éventuelles	
	La durée maximale de stockage avant recontrôle	La durée de validité

Les spécifications pour les produits intermédiaires et vrac doivent être établies lorsque ceux-ci sont achetés ou livrés tels quels ou si les données obtenues avec ces produits sont exploitées pour l'évaluation du PF.

VII.2.4 Les relevés, comptes rendus ou enregistrements [7]

Outres les documents précédemment cités composant le dossier de lot les relevés, les comptes rendus ou les enregistrements constituent un élément indispensable pour la traçabilité de l'historique d'un lot, y compris sa distribution ainsi que tous les autres éléments influençant la qualité du produit final.

Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées.

Ils exposent des preuves concrètes que certaines opérations ont été réellement effectuées, tels que tickets de pesée, diagramme de stérilisation, enregistrements de réception, etc.

Exemple : un ticket de pesée doit contenir : **[33]**

- la date et l'heure de la pesée,
- la balance utilisée (exemple : n° de série, nom, code d'identification),
- le nom de l'opérateur,
- l'identification du produit/échantillon pesé (exemple : n° de série, code d'identification),
- la valeur du poids (exemple : brut, net, tare),
- la conformité au poids minimal évalué,
- l'état du dispositif de mise de niveau,
- la méthode employée,

- l'optimisation du fonctionnement de la balance à l'aide de son paramétrage,
- etc.

Cette traçabilité est possible quand la balance est reliée à une imprimante ou à un ordinateur. Le ticket de pesée comme le transfert de données ne doivent pas être falsifiables. [33]

VII.2.5 La décision sur le devenir du lot :

Si le pharmacien responsable certifie que le produit est conforme aux exigences de son dossier d'AMM : le produit est « libéré », son statut change de l'état « en quarantaine » pour devenir « accepté » ou « libéré » pour la mise sur le marché.

VII.3 Cas de produits stériles [7]

Les BPF autorisent de la libération paramétrique :

« C'est un système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique » définition proposée par l'Organisation européenne pour la qualité.

Il est reconnu qu'un ensemble exhaustif d'essais et de contrôles en cours de fabrication peut constituer un moyen plus efficace de garantir le respect des spécifications du PF que les tests pratiqués sur le seul PF.

La libération paramétrique peut être autorisée pour certains paramètres spécifiques, comme alternative aux contrôles de routine des PF. L'autorisation de procéder à une libération paramétrique doit être accordée, refusée ou retirée conjointement par les responsables de l'évaluation des produits et les inspecteurs BPF d'une autorité compétente.

VII.3.1 Libération paramétrique des produits stériles

Cette partie traite uniquement la libération paramétrique afférente à la libération de routine des PF non soumis à des essais de stérilité, et elle ne peut être approuvée, actuellement, que pour les produits stérilisés dans leur récipient final.

La libération paramétrique ne peut être autorisée que si les données attestant que le lot a été correctement fabriqué donnent à elles seules une assurance suffisante que le procédé a été conçu et validé pour assurer la stérilité du produit. Elle peut être envisagée pour les méthodes de stérilisation conformes aux exigences de la pharmacopée européenne utilisant la vapeur, la chaleur sèche et le rayonnement ionisant.

Un ingénieur qualifié et expérimenté en matière d'assurance de la stérilité et un microbiologiste qualifié doivent normalement être présents sur le site de production et de stérilisation. Egalement, un système doit être mis en place en vue de contrôler la contamination microbiologique du produit avant stérilisation.

Préalablement à la libération de chaque lot de produit, il convient de confirmer que :

- le stérilisateur utilisé a été soumis à tous les contrôles de routine et aux opérations d'entretiens planifiés,
- toutes les réparations et modifications ont été approuvées par l'ingénieur chargé de l'assurance de stérilité et le microbiologiste,
- tous les appareils de mesure étaient étalonnés,
- le stérilisateur était validé pour la charge traitée.

La conformité des enregistrements de stérilisation aux spécifications doit être contrôlée par au moins deux systèmes indépendants.

Une fois que la libération paramétrique a été accordée, la décision de libérer ou de rejeter un lot doit se fonder sur les spécifications approuvées. La non-conformité aux spécifications approuvées ne peut être invalidée par un essai de stérilité conforme.

VII.4 Archivage des dossiers de lot, conservation des échantillons et traçabilité de lot

VII.4.1 Archivage des dossiers de lot

Le guide des BPF spécifie que les chefs de départements de production et du contrôle de la qualité se partagent, ou exercent conjointement l'archivage des dossiers. [7]

De son côté la loi 17-04 indique dans son article 88 que « *les documents relatifs à chaque lot de médicaments doivent être conservés au moins cinq ans après la date de péremption du lot concerné et au moins dix ans après sa libération* ». [13]

En effet l'archivage des dossiers de lot est obligation citée aussi bien au niveau des BPF que de la loi 17-04 qui régit le champ des médicaments dans sa totalité. Il est à noter que les délais pour l'archivage fixés par la loi 17-04 sont supérieurs à ceux fixés par les BPF.

VII.4.2 Conservation des échantillons [7]

Selon le guide des BPF les échantillons de référence et/ou les échantillons modèles sont des éléments de traçabilité du lot de PF qui peuvent être évaluées, par exemple, dans le cadre d'une réclamation relative à la qualité d'un produit, d'une enquête relative à la conformité du produit à l'AMM, à l'étiquetage ou au conditionnement, ou à un signalement de pharmacovigilance.

Des échantillons des MP, des AC, vrac et PF sont prélevés, selon des méthodes approuvées, par le personnel du CQ. Cet échantillonnage doit se dérouler selon les instructions des procédures correspondantes.

Ces échantillons sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Le produit est conservé dans son emballage final, sauf lorsqu'il s'agit de conditionnements exceptionnellement grands.

La quantité à prélever des échantillons doit être suffisante pour refaire au minimum deux analyses complètes tel que mentionnés dans le dossier de l'AMM.

VII.4.2.1 Ligne directrice N° 19 des BPF « échantillon de référence et échantillon modèle » [7]

Elle donne les directives relatives au prélèvement et à la détention des échantillons de référence des MP, des AC ou des PF et des échantillons modèles des PF.

Les échantillons sont conservés dans le double objectif de réaliser des contrôles analytiques et de conserver un échantillon du PF dans son conditionnement final. Les échantillons peuvent ainsi être divisés en deux catégories :

- ✓ **Echantillon de référence** : échantillon d'un lot de MP, AC ou de PF, conservé pour être analysé en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné,
- ✓ **Echantillon modèle** : échantillon de PF dans son conditionnement final, est conservé pour identification, par exemple de la présentation, du conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de péremption, en tant que de besoin pendant toute la durée de vie du lot concerné.

VII.4.2.2 Conditions de conservation :

La durée de conservation de ces échantillons est fixée par l'article 48 de la loi 17-04 : *« la détention des échantillons médicaux doit se faire sous la responsabilité du pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel concerné et dans des locaux prévus à cet effet et adaptés à leur conservation »*. [13]

La conservation des échantillons doit être en conformité avec :

- les recommandations relatives aux conditions de stockage des médicaments et des substances actives,
- l'AMM (par exemple : stockage réfrigéré si nécessaire).

Les enregistrements relatifs à la traçabilité des échantillons doivent être conservés et tenus à la disposition des autorités compétentes (exemple : enregistrements de la température et de l'humidité).

VII.4.3 La traçabilité du lot [2]

Le contexte réglementaire des BPF incombe au fabricant de pouvoir retracer l'historique de fabrication de tout lot de médicament. Une fois libéré, et en de retrait de lot, c'est au pharmacien responsable qu'il revient de connaître à tout moment la localisation, la provenance et les destinations de chaque lot sans oublier les échantillons médicaux gratuits (EMG).

Les objectifs de ces mesures, entre autres, sont de :

- Garantir la qualité du médicament,
- Assurer une traçabilité du médicament vers l'amont et vers l'aval,
- Retirer du marché un lot défectueux ou présentant des risques de défektivité.

CONCLUSION

L'industrie pharmaceutique marocaine constitue actuellement un maillon important de la chaîne industrielle marocaine, surtout après l'adoption des bonnes pratiques pharmaceutiques européennes (BPF) comme norme de qualité réglementaire.

Elle continue d'exporter sa production certifiée par l'OMS « qualité zone Europe » vers les pays du Nord et du Sud et la couverture des besoins est satisfaisante malgré les difficultés du secteur industriel.

Cette nouvelle situation a consolidé le rôle à l'inspection des établissements pharmaceutiques industriels, au sein de la loi 17-04 (code de médicament et de la pharmacie), pour assurer les conditions optimales de fabrication au sein des industries.

La procédure de libération est l'ensemble des étapes à suivre pour examiner le dossier de lot qui, constitue la référence sur laquelle la personne qualifiée va se baser pour la certification que le lot est fabriqué, conditionné et contrôlé selon les exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

La traçabilité du médicament est l'élément clef sans lequel aucun produit fabriqué ne serait mis sur le marché. De ce fait la documentation de toutes les étapes ou « flux de documents » du circuit du produit est une nécessité absolue. Cette traçabilité est représentée ainsi par le Dossier de Lot.

RESUMÉ

Résumé

Titre : «*Les Bonnes Pratiques de Fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique marocaine : le Dossier de lot et la procédure de libération de lot* »

Auteur : Mohammed ATTI

Mots clés : *Procédure de libération de lot - Dossier de lot - Libération de lot - Industrie pharmaceutique marocaine - BPF.*

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ont pour objectif d'assurer la qualité des médicaments fabriqués. Elles exigent qu'aucun lot de produit ne soit libéré pour la vente ou la distribution avant qu'il ne fasse l'objet d'un examen de son dossier de lot en fonction de procédures bien établies.

La procédure de libération de lot constitue le dernier maillon de contrôle de la conformité du lot par rapport aux exigences du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Elle détermine tous les éléments devant être examinés soigneusement pour l'acceptation ou le refus des produits par le pharmacien responsable.

Le dossier de lot regroupe l'ensemble des documents qui retracent l'historique de la vie du médicament depuis la réception des matières premières et articles de conditionnement jusqu'à sa libération par le pharmacien responsable. Il constitue le moyen nécessaire et la base pour l'évaluation de conformité des produits finis.

Nous exposons dans ce travail un exemple type de la procédure de libération et les éléments constituant le dossier de lot, selon les exigences énoncées dans les BPF.

Abstract

Thesis: “*The Good Manufacturing Practices in the Moroccan pharmaceutical industry: the batch file and the procedure for batch release*”

Author: *Mohammed ATTI*

Keywords: *Procedure for batch release - Batch file - Batch release - Moroccan pharmaceutical industry - GMP.*

The Good Manufacturing Practices (GMP) aims to ensure the quality of manufactured drugs. They require that none batch of product is released for sale or supply, until its batch record is reviewed according to established procedures.

The procedure for batch release is the final conformity control of the batch with the requirements of the Marketing Authorization (MA) file. It determines all the elements to be examined carefully for the acceptance or the rejection of the products by the responsible pharmacist.

The batch record contains all documents that retrace history of the drug life, from the receipt of raw materials and packaging materials until its release by the responsible pharmacist. It represents the necessary means and the basis for evaluating compliance of finished products.

We expose in this work a typical example of the batch release and the elements constituting the batch file, depending on the requirements of GMP.

ملخص:

الأطروحة: " الممارسات الجيدة في التصنيع في الصناعة الدوائية المغربية : ملف
الدفعة و إجراءات إطلاق الدفعة "

الكاتب: محمد عطي

الكلمات الرئيسية: إجراءات إطلاق الدفعة - ملف الدفعة - إطلاق الدفعة - الصناعة
الدوائية المغربية - الممارسات الجيدة في التصنيع.

تهدف الممارسات الجيدة في التصنيع (GMP) إلى ضمان جودة الأدوية المصنعة.
وهي تستلزم ألا يتم إطلاق أي دفعة مصنعة للبيع أو التوزيع دون فحص ملف الدفعة وفقا
لإجراءات محددة بعناية.

تعتبر إجراءات إطلاق الدفعة آخر وسيلة للتأكد من مطابقة المنتج لمتطلبات ملف
رخصة التسويق (MA). فهي تحدد جميع المكونات اللازمة فحصها بعناية من أجل قبول أو
رفض المنتجات من لدن الصيدلي المسؤول.

يحتوي ملف الدفعة على جميع الوثائق التي تُورَّخ لحياة الدواء منذ استلام المواد
الخامة ومواد التكييف حتى إخراج الدفعة من قبل الصيدلي المسؤول. كما يعدُّ هذا الملف
الوسيلة الضرورية و الأساس من أجل تقييم مطابقة المنتجات النهائية.

إنَّ الهدف من هذا العمل يتجلى في إنجاز مثالٍ نموذجي لإجراءات إطلاق الدفعة و
تعريف العناصر المكوِّنة لملف الدفعة، اعتماداً على متطلبات الممارسات الجيدة في
التصنيع.

**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Articles et ouvrages :

- [1] **Abdoun K.** Assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique. Thèse de Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V Souissi, 2004, n° 11, p : 6
- [2] **Aiguillon P.** La traçabilité des médicaments. STP Pharma Pratiques septembre-octobre 2010 ; 20 suppl 5 : 327-347
- [3] **Amadour My A.** La qualité comment s'y apprendre au Maroc ? Casablanca : Ed. Maghrébines 1998, p : 13
- [4] **Annuaire statistique du Maroc 2010**, Haut-Commissariat des Plans, p 123
- [5] **Barillot I,** la gestion documentaire : de la théorie à la pratique, Cancer/Radiothérapie Issues 6–7, Volume12, Novembre 2008, p 606-609
- [6] **Blondel F.** Gestion de la production : comprendre les logiques industrielles pour agir. Paris : Dunod ; 5^{ème} édition ; 2007 ; p : 29
- [7] **Bonnes Pratiques de Fabrication européenne**, Ministère français du travail de l'emploi et de la santé, juillet 2011
- [8] **Boufaim A.** Les spécialités pharmaceutiques. Thèse de Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V Souissi, 1991, n°55bis, p 120
- [9] **Bouguerra A, Noé A.** Evaluation de la satisfaction de patients lombalgiques relative à l'information donnée par le médecin. Journal de réadaptation médicale 2009 ; 29 ; 3-19
- [10] **Brilman J.** Les meilleures pratiques de management, Paris : Eyrolles, Editions d'Organisation 6^{ème} édition ; 2006 ; p : 309
- [11] **Cherkaoui O.** Analyse critique de la législation pharmaceutique au Maroc à la lumière de la promulgation de la loi 17-04. Thèse de Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V Souissi, 2008, n°59, p : 8-14

- [12] **Circulaire du Ministère de la santé publique n°36 DRC/10 du 31/07/95**, relative aux modalités d'application des bonnes pratiques de fabrications des médicaments
- [13] **Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427** (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie
- [14] **Dante J.** Production sous haute sécurité. Biofutur décembre 1996 ; 162 ; 27-30
- [15] **Décret royal n° 2-76-266 du 17 jomada I 1397 (6 mai 1977)** relatif à l'agrément, à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques et à la publicité des médicaments spécialisés à l'officine et des spécialités pharmaceutiques
- [16] **Dobhoff-Dier O.** Quality control and assurance from the development to the production of biopharmaceuticals. TibTech juillet 1999 ; 17; 265-270
- [17] **Duret D.** Qualité en production : de l'Iso 9000 à six sigma, Paris : Eyrolles, Editions d'Organisation ; 3^{ème} édition ; 2005 ; p : 33, 131, 133, 137 et 194
- [18] **Durland Ross H.** Manufacturing and Quality Control of plasmid-based gene expression systems. Advanced Drug Delivery Reviews 1998 ; 30 ; 45
- [19] **Es-semmar R.** La qualité dans l'industrie pharmaceutique. L'Officinal Juillet-Aout 2007 ; 63 ; 9-11
- [20] **Feinberg M.** L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques. Edition Tec & Doc ; 2^{ème} édition ; 2001 ; p : 2-3 et 5
- [21] **Ghomari M.** La Qualité, les grandes étapes d'une démarche qualité. IRBM News 2009 ; 30 suppl 2 : 3-8
- [22] **Ghoti M.** Histoire de la médecine au Maroc, le XXe siècle : (1896-1994). Casablanca : Edition Idéale ; 1995 ; p 14
- [23] **Henry A.** Rédiger les procédures de l'entreprise, Editions d'organisation, 3^{ème} édition, 2005, p 16, 60, 118, 122 et 123

- [24] **Ibn Makhouf L.** Les apports du nouveau code du médicament et de la pharmacie. Thèse de pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V Souissi, 2007, n°82, p 11
- [25] **Jacques C.J. van der Donck,** Contamination Control : A System approach. In : Developments in Surface Contamination and Cleaning, Methods for Removal of Particle Contaminants. Elsevier 2010 ; p : 57-80
- [26] **Javel G.** Organisation et gestion de la production, Paris : Dunod 2010 ; 4^{ème} édition ; p : 253-254, 256 et 257
- [27] **Kjiri A.** Dossier : Il était une fois la pharmacie au Maroc. L'officiel Mai-juin 2011 ; 84 ; 15-17
- [28] **Laghdaf Rhaouti M.** Etude juridique et organisation de la profession pharmaceutique au Maroc. Thèse de Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V Souissi, 1991, n°81, p : 114-115
- [29] **Le Hir A.** Abrégé de Pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. 9^{ème} édition, Masson ; 2009 ; p : 9-35
- [30] **Le Vacon F.** Qualification des matériels. Transfusion Clinique et Biologique 2005 ; 12; 200-204
- [31] **Levacher E.** Sous-traitance de contrôles pour la fourniture de matières premières à usage pharmaceutique. STP Pharma Pratiques juillet-aout 2011 ; 21 suppl 4 : 299-313
- [32] **Loirat P.** Qualité : du concept à la pratique. Réanimation 2003 ; 12, 55-58
- [33] **Louvel D.** Balances, partie I : Bonnes pratiques de pesage. STP pharma pratiques mai-juin 2009 ; 19 suppl 3 ; 155-197
- [34] **Martinowsky M.** Recommandations et démarche d'amélioration de la qualité. Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 ; 653-655
- [35] **McCormick K.** Quality, Pharmaceutical Engineering Series, éd. Elsevier ; 2002. p : 232-236 , 58, 62, 69, 74, 78 et 79 24 et 33 103

- [36] **McDowall R.D.** Practical computer validation for pharmaceutical laboratories. Journal for pharmaceutical and biomedical analysis 1995 ; 14 ; 13-22
- [37] **Meiouet M.** répertoire de la législation pharmaceutique au Maroc : ensemble des textes législatifs et réglementaires relatifs à la pharmacie. Editions Synoptique franco-arabe ; 1999 ; p : 231
- [38] **Nivet J-M.** Elaboration d'un CD-R interactif de formation aux bonnes pratiques de fabrication appliquées aux laboratoires de contrôle de la qualité. Annales pharmaceutiques françaises 2005 ; 429-432
- [39] **O'Sullivan J.** Aligning the qualified person role to a modern pharmaceutical industry. STP Pharma Pratiques septembre-octobre 2008 ; 18 suppl 5 : 389-394
- [40] **Perigord M.** Les parcours de la qualité : démarches et outils. Qualitique 1993 ; 22-28
- [41] **Quelven I.** Les médicaments radiopharmaceutiques. Actualités pharmaceutiques hospitalières Janvier-Mars 2005 ; 1 ; 55
- [42] **Ritzman L.** Management des opérations : principes et applications, France : Edition PEARSON Education, 2^{ème} édition, 2010, p 135
- [43] **Staes P, Thijs N.** Le management de la qualité : un instrument de réglementation européenne « par le bas ». Revue française d'administration publique 2006/3 no 119 ; 493-513
- [44] **Tazi.A, Laraqui.C.H, Harouate Kh.** Le médicament et l'industrie pharmaceutique au Maroc, première édition 1993, Casablanca, Imprimerie Dacor, p 19, 24, 43, 44, 46, 57, 58 et 66
- [45] **Thami A.** La Gestion de la Qualité des Services : Qualité du support physique et impact sur la qualité perçue. Mémoire de la Licence en Sciences Economiques, option Gestion de L'entreprise. Faculté des Sciences Juridiques-Economiques et Sociales de Meknès, Université Moulay Ismail, 2005-2006
- [46] **Videau J.Y.** Accès pour tous aux médicaments de qualité. Médecine Tropicale 2002 ; 62 ; 396-400

- [47] **Videau J.Y.** La qualité des médicaments dans les pays les plus défavorisés. Médecine Tropicale décembre 2006 ; 66 suppl 6 : 533-537
- [48] **Volck N.** déployer et exploiter Lean Six Sigma. Paris : Eyrolles Editions d'Organisation ; 2009 ; p : 97
- [49] **Wehrlé P.** Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique. Editions Maloine ; 2007; p : 12-13
- [50] **Younoussa T.** Système assurance qualité de la production industrielle du médicament : qu'en est-il en théorie et en pratique au Maroc ? Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V Souissi, 2008, n°88, p : 4
- [51] **Zniber M.J, Es-semmar R.** Où va la pharmacie au Maroc ? analyse d'une profession en crise. Edition Empreintes 2010 ; p : 13-66

Sites internet

- [52] **Agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation en Santé (Anaes).** Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé. Paris, juillet 2000, p : 111-112
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272145/methodes-et-outils-des-demarches-qualite-pour-les-etablissements-de-sante?xtmc=&xtcr=1 (consulté le 22/06/2012)
- [53] **Association Marocaine de l'Industrie Pharmaceutique.** Historique du secteur pharmaceutique. http://www.amip.ma/dynamicdata/Secteur_Historique.aspx (consulté le 18 mai 2012)
- [54] **Barbereau S.** Garantir la qualité des médicaments, quelle mission pour les Directions de la Pharmacie et du Médicament ? Remed Avril 2007 ; 34 ; 9-11
www.remed.org/Revue_ReMeD_no34_P.pdf (consulté le 17/06/2012)
- [55] **Conseil de la Concurrence.** Rapport sur l'étude sur la concurrentiabilité du secteur de l'industrie pharmaceutique ; 2011 ; p : 4, 8, 10, 12, 25 http://conseil-concurrence.ma/?page_id=229 (consulté le 16 mai 2012)
- [56] **Dubey N, et al.** Cleaning level acceptance criteria and HPLC-DAD method validation for the determination of Nabumetone residues on manufacturing equipment using swab sampling, Journal of Pharmaceutical Analysis (2012). p 1-6 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2012.04.003> (consulté le 31/10/2012)
- [57] **Es-semmar R.** L'inspection de la pharmacie rôles et fonctions, partage d'expériences.
<http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=ecrits&name=index>
(consulté le 01/04/2012)
- [58] **Es-semmar R.** La consolidation de la qualité du médicament ou les BPF, partage d'expériences.
http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=ecrits&name=la_consolidation_de_la_qualite_du_medicament_bpf (consulté le 16/05/2012)
- [59] **Es-semmar R.** Licence en industrie pharmaceutique, partage d'expériences.
http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=ecrits&name=la_licence_en_industrie_pharmaceutique (consulté le 01/04/2012)

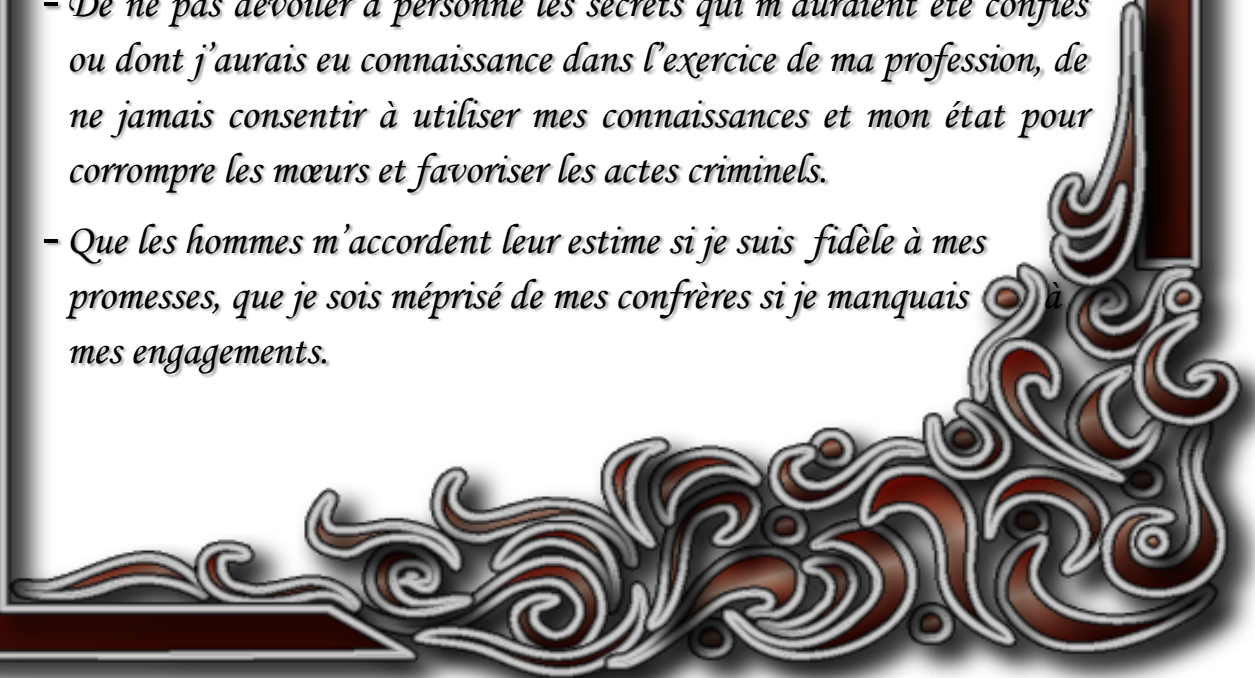
- [60] **Es-Semmar R.** Projet de code du médicament et de la pharmacie, Essai d'évaluation de la version du 17 janvier 2006, Espérance Médicale Mars 2006 ; n°125 ; http://pharmacies.ma/pharmacie/upload/Sections/file/projet_de_code_du_medicament_et_de_la_pharmacie_evaluation.pdf (consulté le 29/01/2013)
- [61] **L'économiste.** Industrie pharmaceutique : la généralisation des BPF prévue pour 1997. Édition N° 225 du 11/04/1996 <http://www.leconomiste.com/article/industrie-pharmaceutique-la-generalisation-des-bpf-prevue-pour-1997> (consulté le 01/12/2012)
- [62] **Legris C.** Le problème de la qualité au cœur du marché illicite de médicaments : Méthodes de détection des médicaments contrefaits. Remed Avril 2007 ; 34 ; 8 [www.remmed.org/Revue ReMeD no34 P.pdf](http://www.remmed.org/Revue_ReMeD_no34_P.pdf) (consulté le 17/06/2012)
- [63] **Maazouzi W, Fikri Benbrahim N, Atif R, Touil A.** Rapport thématique : 50 ans du développement humain et perspectives 2025, Système de santé et qualité de vie ; 2005 ; p : 47 <http://www.rdh50.ma/fr/gt05.asp> (consulté le 04/12/2012)
- [64] **Maritoux J.** L'industrie pharmaceutique en Afrique subsaharienne. Remed Mai 1999 ; 21 ; 10 [www.remmed.org/Revue ReMeD no21 P.pdf](http://www.remmed.org/Revue_ReMeD_no21_P.pdf) (consulté le 11/12/2012)
- [65] **Ministère de l'Industrie du Commerce et des Nouvelles Technologies.** Secteur pharmaceutique. <http://www.mcinet.gov.ma/Industrie/Secteurs%20industriels/AutresSecteursIndustriels/Pages/Parachime.aspx> (consulté le 15/05/2012)
- [66] **Ministère de la santé publique.** Laboratoire Nationale du Contrôle des Médicaments. <http://www.sante.gov.ma/Departements/DMP/Incm/Incmpresenta.htm> (consulté le 01/12/2012)
- [67] **Organisation Mondiale de la Santé,** Programme d'Action pour les Médicaments essentiels. Le secteur pharmaceutique privé commercial au Maroc - Dynamique de développement et effets sur l'accessibilité des médicaments. Série de recherche, No. 21, 1997, p 1, 11 et 18 <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2233f/7.html> (consulté le 11/11/2012)

- [68] **Piriou Y.** Assurance qualité de la centrale d’approvisionnement créée par Pharmaciens Sans Frontières : application des normes ISO 9002. Thèse de doctorat en pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Clermont, 1996, p 12 www.chmp.org/piriou.pdf (consulté le 17/06/2012)
- [69] **Sedrati A.** Le secteur de l’industrie pharmaceutique au Maroc : réalités et perspectives, partages d’expérience, (consulté le 01/04/2012) [http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=ecrits&name=le secteur de l industrie ie_realites_et_perspective](http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=ecrits&name=le%20secteur%20de%20l%20industrie%20realites%20et%20perspective) (consulté le 21/01/2013)
- [70] **Union MArocaïne pour la Qualité (UMAQ).** Espace qualité / Outils et techniques. <http://www.umaq.org.ma/Outils.asp?r=51&sr=56> (consulté le 15/05/2012)
- [71] **Union MArocaïne pour la Qualité (UMAQ).** Espace qualité / Principes et concepts. <http://www.umaq.org.ma/concepts.asp?r=51&sr=55> (consulté le 15/05/2012)
- [72] **Videau J.Y.** Interview : “Garantir la qualité des médicaments génériques, une démarche encore plus nécessaire pour les antirétroviraux”, Remed aout 2006, http://www.remed.org/html/interview_aout_06.html (consulté le 25/05/2012)
- [73] **World Health Organization (WHO).** Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials, Volume 2, Good manufacturing practices and inspection, second edition 2007 ; p 2, 9, 17, 33, 41, 48, 49 et 50 apps.who.int/medicinedocs/documents/s14136e/s14136e.pdf (consulté le 25/05/2012)
- [74] **Zalim Abdelhakim,** La démarche d’une inspection BPF, 3ème congrès A3P Maroc, 28 et 29 juin 2007, Marrakech, p 2 [http://a3p-linuxweb01.ict-backbone.com/UserFiles/File/base_documentaire/Maroc/MA07_3eCong/ZA LIM.pdf](http://a3p-linuxweb01.ict-backbone.com/UserFiles/File/base_documentaire/Maroc/MA07_3eCong/ZA_LIM.pdf) (consulté le 20/12/2012)

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أحضر بالثناء العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي،
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم،
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية،
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع،
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية،
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

" الممارسات الجيدة في التصنيع في الصناعة الدوائية المغربية : ملف الدفعة وإجراءات إطلاق الدفعة "

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : محمد عطوي

المزاد في 25 أكتوبر 1987 بوادزم

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : إجراءات إطلاق الدفعة - ملف الدفعة - إطلاق الدفعة - الصناعة
الدوائية المغربية - الممارسات الجيدة في التصنيع

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : لعياشي الشبراوي

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية

مشرف

السيد : يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

السيد : بدر الدين الميموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيد : عبد القادر لعثيريس

أعضاء

أستاذ في علم الصيدلة الجالينوسية

السيدة : نوال الشرقاوي

أستاذة مبرزة في علم الصيدلة الجالينوسية