



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 66

LE SYSTEME DE MANAGEMENT QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE CAS D'UN ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE INDUSTRIEL MAROCAIN

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Brahim CHKIRIDA
Né le 28 janvier 1994 à Zagora

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Industrie pharmaceutique; Système qualité pharmaceutique;
Qualité; Bonnes pratiques de fabrication; ICH Q10

Membres du Jury :

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Abdelkader LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

Monsieur Mohammed OULAD BOUYAHYA IDRISI

Professeur de Chimie Organique

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللهم
اصدق
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

1. DOYENS HONORAIRES :

2. 1962 – 1969: Professeur 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
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

3. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pr. OUAZZANI Taibi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique__

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

* Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB EI Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN EI Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *

Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie

* Enseignants Militaires

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie ***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie ***(mise en disponibilité)***
Pédiatrie
Radiologie

* *Enseignants Militaires*

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *

* *Enseignants Militaires*

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation

Médecine Interne

Directeur ERSSM

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

* *Enseignants Militaires*

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAIHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie

* *Enseignants Militaires*

Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed *
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

* *Enseignants Militaires*

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*

Microbiologie
Cardiologie

* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI EI Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

4. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

** Enseignants Militaires*



Dédicaces

Toutes les lettres

ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que...

✿ Je dédie cette thèse à ... ✍

A mon père

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

A ma mère

*Aucune expression, aussi élaborées qu'elles soient, ne pourrait traduire ma
profonde gratitude et ma reconnaissance pour toutes ces années, tant de
sacrifices et dévouement.*

Vous êtes symbole de bonté, de courage et de responsabilité.

Que Dieu vous donne bonne santé et longue vie.

A ma chère sœur Ibtissam et A mon cher frère Khalid

Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde reconnaissance et mon amour.

Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour éternel.

A mes ami(e)s

Hamza, Ayoub, Nasser, Said, Merouane, Simo, Mohamed, Siham, Youness, Oumaima, Abdsamade, Khadija, Touda, Ahmed, Ayoub, Amina, Fayrouz, Sakina, Bilal, Driss, Othman, Mustapha, badr, Ayoub.

***A mes tantes, mes oncles,
A mes cousins mes cousines***

*A travers mon travail, je vous transmets mes meilleurs sentiments
d'amour.*

*Que Dieu vous donne longue vie pour le maintien de l'union de notre
grande famille.*

***A mes chers et adorable collègues de mon équipe des
laboratoires SUN PHARMACEUTICALS MOROCCO
LLC***

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et
reconnaissance, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine
de bonheur et de succès.*

***À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ
A L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL À TOUS
CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER***



Remerciements

***A Notre maître et Président de thèse,
Monsieur le professeur Jouad EL HARTI
Professeur de Chimie Thérapeutique***

Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce travail. Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous grand estime.

Veillez, cher maître, trouver dans ce modeste travail, le témoignage de notre haute considération, notre profonde reconnaissance et notre sincère respect.

***A Notre maître et Rapporteur de thèse,
Monsieur le professeur Abdelkader LAATIRIS
Professeur de Pharmacie Galénique***

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Nous avons eu un grand plaisir à travailler sous votre direction. Nous avons eu auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre. Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.

A Notre Maitre et Juge de Thèse,

Monsieur le professeur Mohammed OULAD BOUYAHYA

IDRISSI

Professeur de chimie analytique

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail. Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et de profiter de l'étendue de votre savoir. Vous nous avez toujours impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles. Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence et de votre généreuse sympathie. Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

*Je n'oublie pas de remercier vivement **docteur Nour Alamy.***

*directeur général pharmacie et pharmacien responsable des laboratoires
servier Maroc pour son soutien, ses encouragements et confiance.*

*Je remercie par la même occasion **docteur Ouahid El GIOUEJ,** directeur
qualité et **docteur Fatima LAHMOUDI** directeur affaires
réglementaires a servier Maroc je ne les remercierai jamais assez pour
leur soutien, et conseils judicieux, merci infiniment.*

La liste des figures

Figure 1 : Cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique.	5
Figure 2 : Marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2017.....	7
Figure 3 : Principales causes de décès par sexe (en %) en 2014.	10
Figure 4 : Habitants par médecin selon la région en 2013 (en %).	11
Figure 5 : Répartition de la population selon le type de couverture médicale	11
Figure 6 : Les différentes activités des EPI.....	19
Figure 7 : Exemple d'organigramme d'EPI.	19
Figure 8 : La roue de la qualité de Deming.	26
Figure 9 : L'évolution des concepts qualité.	26
Figure 10 : Schéma d'un diagramme d'ISHIKAWA.....	30
Figure 11 : Schéma de la méthode "5 pourquoi"	30
Figure 12 : Représentation du diagramme de Pareto.	31
Figure 13 : Le Cycle PDCA	34
Figure 14 : Carte de contrôle.	34
Figure 15 : Diagramme du modèle ICH Q10.	51
Figure 16 : Exemple de procédé de fabrication des comprimés par granulation humide.	60
Figure 17 : Processus de gestion des risques qualité (Operational Risk Management).	71
Figure 18 : Les processus de système qualité pharmaceutique.	72
Figure 19 : L'organisation de la documentation.	76

La Liste des tableaux

Tableau I : Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2017.....	7
Tableau II : Evolution du marché pharmaceutique privé en volume au Maroc entre 2004 et 2018	12
Tableau III : Les domaines d'application de l'ICH Q10.....	45
Tableau IV : Les scénarios et les opportunités potentielles en cas de mise en œuvre de l'ICH Q10. ...	50
Tableau V : Organisation de l'assurance qualité	64
Tableau VI : Amélioration continue de la performance des procédés et de la qualité.....	68
Tableau VII : Amélioration continue de système qualité pharmaceutique.	68



Sommaire

<i>Introduction</i>	1
<i>Partie I : L'industrie pharmaceutique</i>	3
I. Cycle de vie d'un médicament	4
II. L'industrie pharmaceutique a l'échelle internationale	6
III. L'industrie pharmaceutique au Maroc	7
1. Historique de l'industrie pharmaceutique au Maroc	8
2. Présentation du marché pharmaceutique industrielle au Maroc	9
2.1. Données relatives à la demande	9
2.1.1. Clientèle interne	9
2.1.2. Clientèle externe	12
2.2. Données relatives à l'offre pharmaceutique industrielle	12
2.2.1. Fabrication locale et importation des spécialités pharmaceutiques	13
2.2.2. Médicaments princeps et génériques	13
2.3. Particularité du marché pharmaceutique industriel Marocain	13
2.3.1. Autorisation de mise sur le marché	14
2.3.2. Propriété intellectuelle des spécialités pharmaceutiques	14
2.3.3. Prix des médicaments	15
2.3.4. Publicité pharmaceutique	15
2.3.5. Stock des médicaments	16
2.3.6. Cadre juridique des EPI	16
2.3.7. Documentation	16
3 Création d'un établissement pharmaceutique industriel	17
3.1. Procédure d'autorisation pour la création d'un EPI	17
4. Activités	18
5. Organisation	18
6. Responsabilité pharmaceutique au sein des EPI	20
6.1. Le pharmacien responsable	20
6.2. Les pharmaciens assistants	20
7. Inspection des établissements pharmaceutique industriels	21

Partie II : Le système qualité en industrie pharmaceutique	22
I. La qualité	23
1. Définition	23
2. Qualité interne et qualité externe	23
3. Histoire et évolution du concept qualité	24
3.1. Situation avant l'ère industrielle	24
3.2. L'ère industrielle	24
3.2.1. Organisation scientifique du travail	24
3.2.2. Contrôle de la qualité	25
3.2.3. Assurance qualité et qualité totale	25
4. Démarche qualité en entreprise	27
5. Management de la qualité	27
5.1. Principes du management de la qualité	27
5.2. Activités du management de la qualité	27
5.2.1. Planification	27
5.2.2. Maîtrise	28
5.2.3. Assurance	28
5.2.4. Amélioration continue	28
5.3. Outils Qualité	28
5.3.1. Brainstorming	28
5.3.2. Méthode 5M	29
5.3.3. Méthode 5P	29
5.3.4. Diagramme de PARETO:	31
5.3.5. QQOCP	32
5.3.6. PDCA	32
5.3.7. AMDEC	33
5.3.8. MSP - Cartes de contrôle	33
5.4. Indicateurs et tableau de bord	35
6. Normes Qualité ISO	35
II. Système management de la qualité et système qualité pharmaceutique	37

1. Système management de la qualité	37
1.1. Mise en place	37
1.2. Exigences générales	38
1.3. Avantages :	39
1.4. Certification et accréditation	40
2. Système qualité pharmaceutique	41
2.1. Système qualité pharmaceutique selon les BPF	41
2.2. Système qualité pharmaceutique selon l'ICH	43
2.2.1. Présentation général de l'ICH	43
2.2.2. Système qualité pharmaceutique ICH Q10	44
3. Manuel qualité pour un laboratoire pharmaceutique	51
<i>Partie II : description d'un système qualité pharmaceutique cas de servier Maroc</i>	52
I. Présentation de l'entreprise	53
II. Système qualité pharmaceutique de servier Maroc	55
1. Domaines d'application	55
1.1. Transfert technologique	55
1.1.1. Introduction d'un nouveau produit sur le site de Servier Nousseur	55
1.1.2. Introduction de nouvelles méthodes d'analyse	57
1.2. Fabrication commerciale	58
1.3. Arrêt des produits et retour d'information	61
1.3.1. Rappel et retrait de lot	61
1.3.2. Evaluation continue des produits et retour d'information	61
1.3.3. Conservation des échantillons	62
1.3.4. Conservation de la documentation	62
2. Acteurs du système qualité pharmaceutique	63
2.1. Comité de direction	63
2.2. Directeur qualité	63
2.3. Cadres des services opérationnels	65
2.4. Opérateurs et techniciens :	65
3. Outils du Système qualité	66

3.1.	Politique qualité	66
3.2.	Objectifs qualité	67
3.3.	Indicateurs qualité	67
3.4.	Amélioration continue et CAPA	67
3.5.	Gestion des connaissances	69
3.6.	Gestion des risques qualité	69
3.7.	Manuel qualité	70
4.	Processus du système qualité pharmaceutique	70
4.1.	Amélioration continue Qualité produit et SQP	73
4.1.1.	Analyse de risques	73
4.1.2.	Gestion des CAPA	73
4.1.3.	Gestion des audits	73
4.1.4.	Revue de management	74
4.1.5.	Gestion des connaissances	74
4.2.	Transfert technologique	75
4.3.	Documentation	75
4.3.1.	Contrôle de la documentation pharmaceutique	75
4.3.2.	Archivage et conservation des documents	76
4.4.	Production	77
4.4.1.	Conformité réglementaire en production	77
4.4.2.	Prévention des contaminations croisées	78
4.4.3.	Gestion des déviations	79
4.4.4.	Technique de contrôle en cour de la production pharmaceutique	80
4.4.5.	Gestion des changements en production	80
4.4.6.	Gestion des connaissances relatives aux activités de production	81
4.5.	Contrôle de production	81
4.5.1.	Audits internes	81
4.5.2.	Validation	82
4.5.3.	Contrôles en cours de fabrication	82
4.5.4.	Contrôles produit fini	83

4.5.5. Conformité réglementaire des contrôles qualité	84
4.6. Gestion des activités sous traitées	85
4.6.1. Agrément des fournisseurs	85
4.6.2. Agrément qualité	85
4.6.3. Audits externes.....	86
<i>Conclusion</i>	87
<i>Résumés</i>	89
<i>Bibliographie</i>	93



Introduction

Le médicament est un produit particulier. L'industrie pharmaceutique occupe une place primordiale dans l'économie et dans le système de santé marocain. Pour cela ce marché est organisé par des dispositifs mises en place par les autorités et par les industriels afin d'offrir des produits de qualité.

L'avènement de l'ère industrielle et le passage de la fabrication artisanale à une fabrication moderne à grand échelle a rendu les contrôles sur tous les produits fabriqués presque impossible. Ainsi, les exigences réglementaires sont devenues de plus en plus rigoureuses. Pour cela, le management qualité a évolué dans le sens de créer des systèmes qui garantissent que la production aboutie à des lots homogènes et équivalents au prototype fabriqué lors de la phase de développement.

Dans l'industrie pharmaceutique, la présence d'un système de management qualité appelé "système qualité pharmaceutique"(SQP) est une exigence des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Le SQP s'applique à l'ensemble du cycle de vie du médicament (la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale et l'arrêt du produit). Il peut s'étendre également à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice ICH Q10 [1].

Dans le présent travail, nous allons aborder dans la première partie l'état de l'industrie pharmaceutique sur le plan national, principalement la situation actuelle du marché et les dispositions relatives à la pratique pharmaceutique industrielle au Maroc. Ensuite, nous allons évoquer l'état de l'industrie pharmaceutique au niveau international.

Dans la deuxième partie, nous allons faire un rappel de quelques notions de qualité avant de parler du système de mangement de qualité, puis le système qualité pharmaceutique tel qu'il est développé dans les BPF et les guidelines de l'ICH et élaborer un modèle de manuel qualité d'un laboratoire pharmaceutique.

Enfin, la troisième partie sera consacrée à la description d'un cas pratique du système qualité pharmaceutique, celui des laboratoires Servier Maroc.



Partie I :
L'industrie pharmaceutique

I. Cycle de vie d'un médicament

Le développement des médicaments passe par plusieurs phases, la première étant la phase préclinique. Cette phase consiste à trouver un candidat qui peut servir comme médicament, en profitant des progrès dans la compréhension d'une maladie. D'une durée de 3 à 4 ans cette phase est suivie d'une demande du dépôt de brevet aux autorités et obtention des autorisations des essais cliniques. Les phases cliniques visent à déterminer ou à confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et pharmacodynamiques de la molécule et de mettre en évidence tout effet indésirable.

Les essais en phase clinique 1 se font sur 20 à 100 volontaires sains et visent à étudier la tolérance au médicament et à définir la dose et la fréquence d'administration qui seront recommandées pour les études suivantes. En phase clinique 2, le nombre de volontaires malades est de 100 à 300 afin de confirmer l'activité clinique préliminaire et/ou pharmacologique du médicament.

La phase clinique 3 sera réalisée sur un nombre plus important de volontaires malades, afin de comparer le nouveau médicament à un traitement standard si possible, et de vérifier son efficacité. Les trois phases cliniques 1, 2 et 3 nécessitent environ 1, 2 et 3 années respectivement. Pour environ 5 000 à 10 000 principes actifs potentiels entrant dans la phase préclinique, un seul est approuvé pour la commercialisation [2].

La phase 4 est une phase post AMM après la commercialisation. Les médicaments continueront à faire l'objet d'un suivi strict à long terme. La pharmacovigilance consiste à suivre ce nouveau médicament dans les différentes conditions d'administration chez toute la population des patients [2].

Après mise sur le marché d'un nouveau médicament princeps, il bénéficie de 20 ans de protection par un brevet divisée en une phase d'expérimentation de 10 ans afin d'obtenir l'AMM, et une phase d'utilisation de 10 ans après commercialisation. Une période supplémentaire peut être ajoutée après échéance de la protection par brevet. Il s'agit de protection du certificat complémentaire de protection (CCP). Cette protection peut être demandée par le détenteur d'AMM pour compenser les longs délais de mise sur le marché de spécialité. Le cycle de vie du médicament comprend plusieurs soumissions de dossiers auprès des autorités compétentes à chaque étape (Fig. 1)

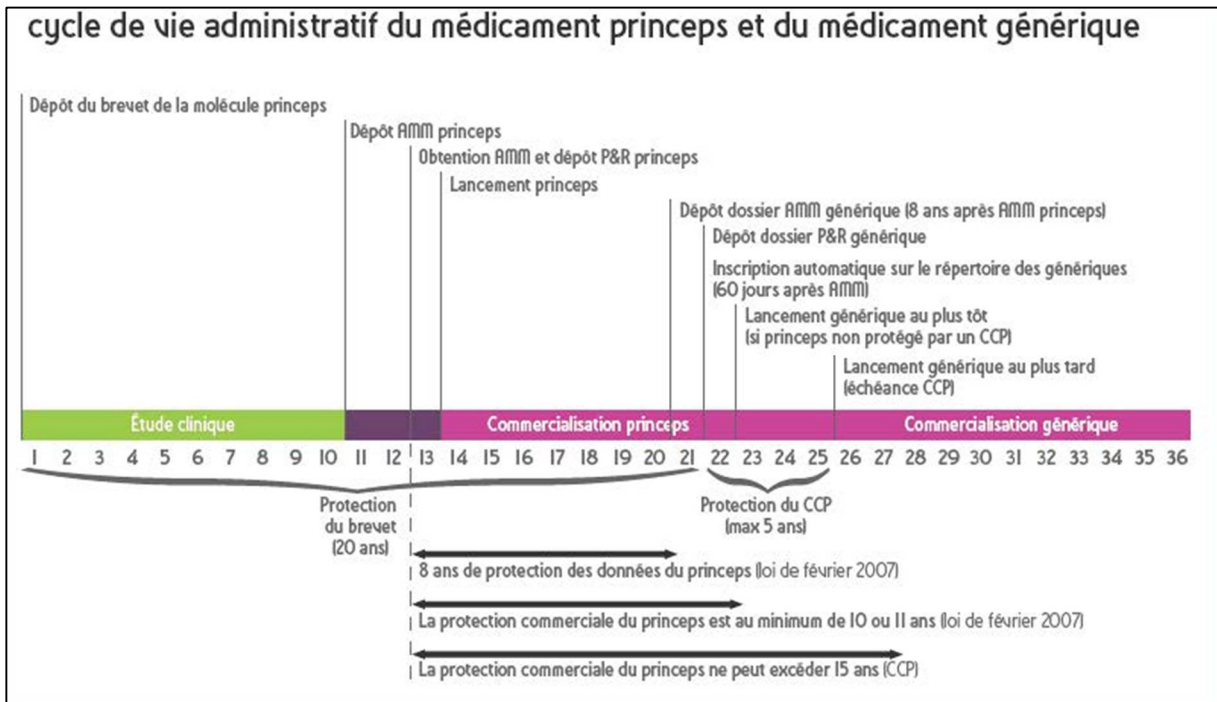


Figure 1 : Cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique [3].

II. L'industrie pharmaceutique a l'échelle internationale

Le marché mondial du médicament a enregistré environ 826 milliards d'euros en 2017, avec une croissance de 6 % par rapport à 2016. Ce sont pays les plus industrialisés avec le niveau de vie le plus élevé qui consomment le plus de médicaments (80% de la consommation mondiale). Le marché américain reste le plus important, avec 45 % du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume- Uni et Espagne), qui réalisent 16,5 % de part du marché et le Japon (7,8 %) [4]. Le marché de médicament connaît une grand irrégularité de distribution de production selon les zones géographique (Fig. 2).

Les cinq premiers groupes pharmaceutiques (novartise, pfizer, johnson & johnson, sanofi et roche) ont 23.6% du marché mondial du médicament (Tab.1).

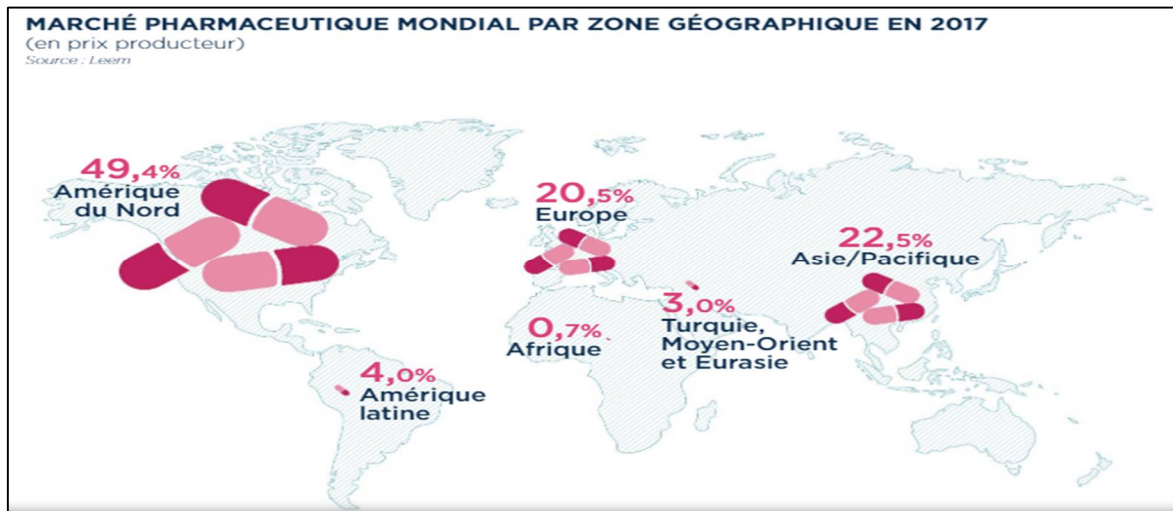


Figure 2 : Marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2017 [4].

Tableau I : Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2017 [4].

		Chiffre d'affaires PFHT* (en Md\$)	Part de marché
1	NOVARTIS (Suisse)	54	5,3%
2	PFIZER (Etats-Unis)	51	5,0%
3	JOHNSON & JOHNSON (Etats-Unis)	49	4,8%
4	SANOFI (France)	45	4,4%
5	ROCHE (Suisse)	42	4,1%
6	MERCK & CO (Etats-Unis)	42	4,1%
7	GLAXOSMITHKLINE (Royaume-Uni)	39	3,8%
8	ABBVIE (Etats-Unis)	35	3,5%
9	GILEAD SCIENCES (Etats-Unis)	34	3,4%
10	LILLY (Etats-Unis)	28	2,8%

* Prix fabricant hors taxes.

III. L'industrie pharmaceutique au Maroc

Ce chapitre présente d'une façon succincte un aperçu sur l'historique de l'industrie pharmaceutique au Maroc, une présentation du marché, les étapes de création d'une EPI au Maroc, les activités confiées à ces établissements de santé, leurs organisations et les inspections par les autorités.

1. Historique de l'industrie pharmaceutique au Maroc

Au Maroc, l'industrie pharmaceutique a pris naissance avec le protectorat français, avec une production modeste à usage local [6]. Mais le véritable lancement de l'industrie pharmaceutique au Maroc était dans les années soixante, par la sortie du Dahir du 1960 dans l'article 9 qui définit l'établissement pharmaceutique, les conditions d'exploitation, les responsabilités des pharmaciens au sein de ces établissements et d'autres exigences relatives à la présentation des spécialités et l'inspection [7]. La circulaire du Ministère de la santé de 1965 a imposé la fabrication locale progressive des différentes formes pharmaceutiques, en n'autorisant l'importation que pour les produits représentant de faibles quantités consommées ou nécessitant une technologie sophistiquée. Cela a permis un énorme développement du secteur, passant de 8 unités industrielles en 1965 à 25 dans les années 80. La production locale ne couvrant que 15 % de besoins en 1960, elle atteint dans les années 80 près de 80 % de la consommation locale [8]. La croissance du secteur a été régulière et relativement élevée avec un marché qui a s'est beaucoup développé au fur des années. Actuellement le montant moyen des investissements annuels avoisine les 700 Milliards de DHS [9].

Malgré ces progrès et la 2^{ème} place de l'industrie pharmaceutique marocaine en Afrique, cette industrie souffre ces dernières années d'une croissance considérée parmi les plus faibles en Afrique. Notamment avec la baisse des prix des médicaments, la croissance du marché pharmaceutique marocain qui devrait se limiter à une moyenne de 2,2%, pour atteindre 1,2 milliard DH à l'horizon 2020 [10].

2. Présentation du marché pharmaceutique industrielle au Maroc

Pour décrire un marché, il faut identifier sa clientèle, les concurrents du secteur et ses spécificités.

2.1. Données relatives à la demande

2.1.1. Clientèle interne

▪ Démographie et répartition

La population marocaine est estimée à 34,85 millions au 1^{er} Juillet 2017, distribuée selon l'âge, 27,0% d'enfants, les adultes (15-59 ans) atteint 62,8% et la population du troisième âge (60 ans et plus) 10,2%. En effet, un vieillissement de la population est constaté, ainsi que le taux d'urbanisation est de 61,9%, l'espérance de vie est estimée à 76,1 ans (74,5 ans pour les hommes et 77,8 ans pour les femmes) [11].

▪ Santé

La moitié de la population marocaine à un poids normal (entre 40,8% et 50,4%) selon l'IMC et le tiers souffre de surpoids, près de 20% sont obèses (entre 15,44% et 22 ,37%) et moins de 4% de la population souffre de maigreur (entre 2,55% et 4,96%) [11].

Les maladies de l'appareil circulatoire et les tumeurs sont les premières causes de décès au Maroc, avec 27,2% en 2014 pour les maladies de l'appareil circulatoire et 13,4% pour les tumeurs (Fig.3) [11].

▪ Les services de santé

- Les structures de santé : le nombre d'établissements de soins de santé de base est de 2.792 et celui des établissements hospitaliers est de 155. La capacité litière fonctionnelle est de 22.075 en 2015 [11].

- Le personnel médical : en 2013, l'effectif des médecins est de 17.121 (Non compris les effectifs des CHU) dont 52,4% exercent dans le secteur privé et 51,5% sont des médecins spécialistes [11], la distribution de ces personelles de santé connait une grand irrégularité (Fig. 4).

- La couverture médicale : l'avantage de l'assurance-maladie obligatoire se penche sur le droit, dans les conditions et selon les modalités fixées par voie réglementaire, au remboursement et éventuellement à la prise en charge directe des frais de soins curatifs, préventifs et de réhabilitation, médicalement requis par l'état de santé du bénéficiaire et afférents aux prestations énumérées par la loi, dont la liste des médicaments admise au remboursement (art.7), la population marocain bénéficie essentiellement de couverture RAMED et AMO est de 15,57 Millions et la population non couvert est de 15,66 (Fig. 5) [12].

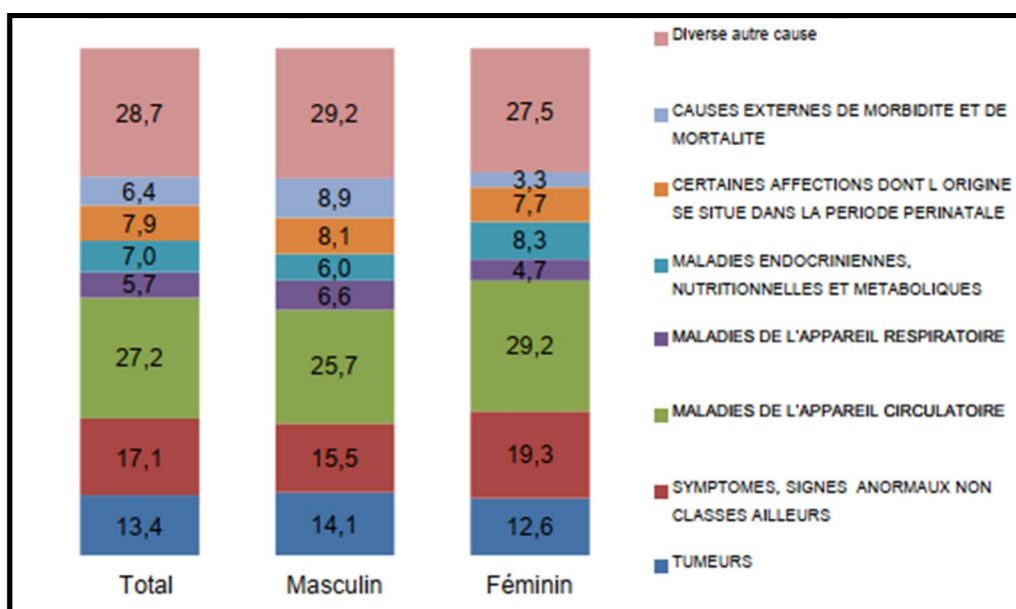


Figure 3 : Principales causes de décès par sexe (en %) en 2014 [11].

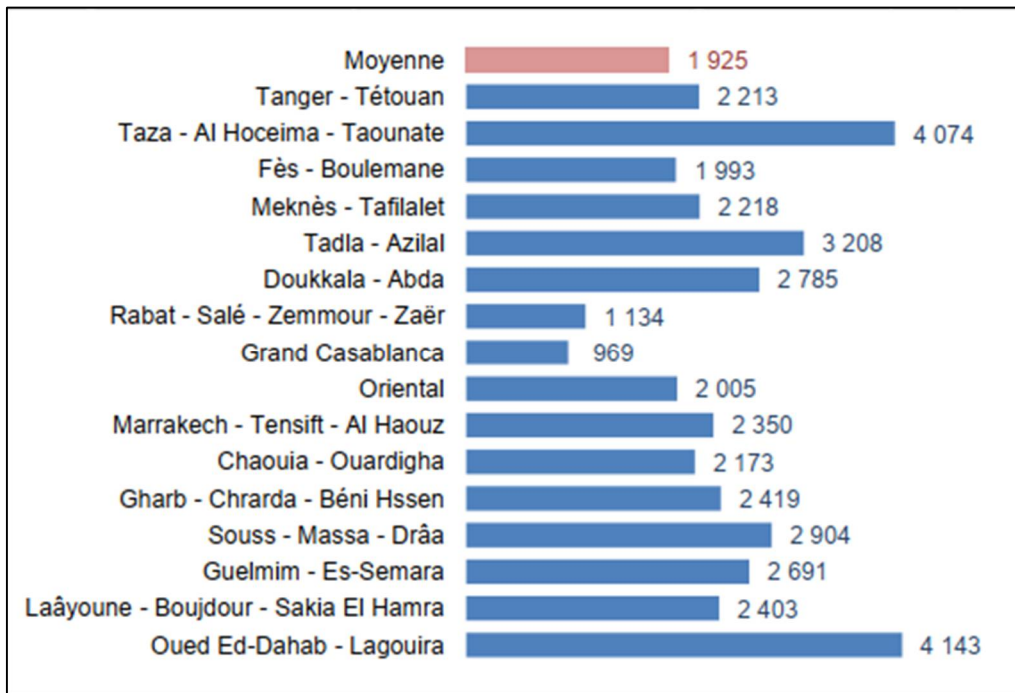


Figure 4 : Habitants par médecin selon la région en 2013 (en %) [11].

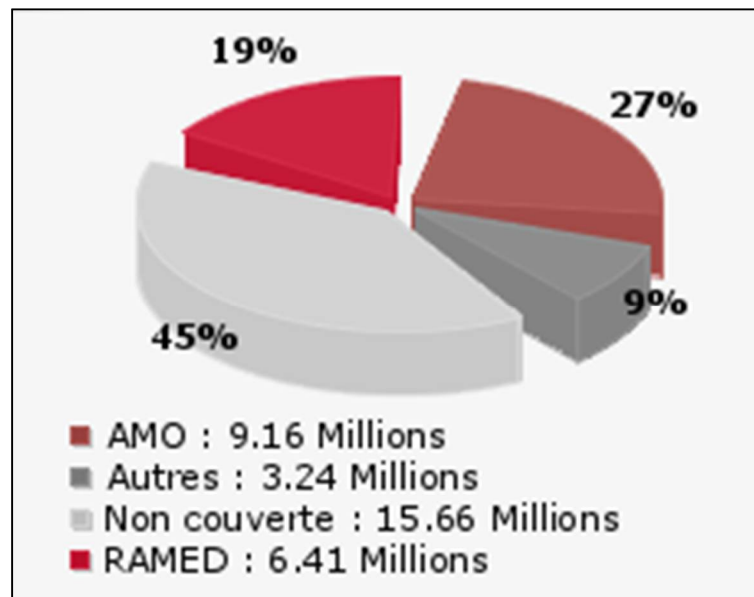


Figure 5 : Répartition de la population selon le type de couverture médicale (Dernier mise à jour 2018-10-17) [13].

2.1.2. Clientèle externe

La situation géographique privilégiée à la jonction de l'Europe, de l'Afrique et du monde arabe donne au Maroc une position stratégique, pour l'exportation de ses biens et les échanges commerciaux. En vue de l'ouverture économique (nombreux accords de libre-échange bilatéraux, multilatéraux et avec les groupements économiques) et de l'infrastructure qu'il présente, le Maroc constitue une véritable destination des investissements [9].

Aujourd'hui, les exportations du secteur pharmaceutique marocain atteignent en moyenne 10 % de sa production [8].

2.2. Données relatives à l'offre pharmaceutique industrielle

L'industrie pharmaceutique constitue la deuxième activité chimique du Maroc après le phosphate. Les laboratoires sont répartis en filiales de multinationales, ou des entreprises marocaines fabriquant leurs propres palettes de médicaments, le nombre d'unités en 2018 étant de l'ordre de 49 unités de production [8,9].

Les principaux fabricants marocains sont Laprophan, Cooper Maroc, Bottu, Iberma, Sothema, Pharmaceutical Institut, Polymedic, Galenica, Steripharma, Synthemedic. Les opérateurs étrangers : Bayer, GSK, MSD, Pfizer, Roche.

Le marché pharmaceutique a augmenté, son volume est de 152.7 millions de boîtes en 14 ans (de 185.0 en 2004 à 337.7 millions de boîtes) (Tab.2) [8].

Tableau II : Evolution du marché pharmaceutique privé en volume au Maroc entre 2004 et 2018 [8].

Années	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Volume annuel (Millions de boîtes)	185,0	192,0	203,0	227,0	259,0	279,0	282,0	293,0	303,0	307,4	317,3	324,8	325,8	332,0	337,7

2.2.1. Fabrication locale et importation des spécialités pharmaceutiques

La fabrication locale couvre 60% des besoins nationaux assurée par 49 sites de production présents sur le territoire national. Le reste est importé, exporté en moyenne de 10 % de sa production vers des pays européens, arabes, asiatiques ou encore africains [8].

Pour que les EPI puissent importer des spécialités pharmaceutiques, des produits médicamenteux semi-finis, en vrac, ou des matières premières, ils doivent obtenir un visa sanitaire.

La demande de visa sanitaire doit être adressée au Ministère de la santé, la durée maximum de sa validité est celle de l'agrément de débit de la spécialité concernée [14]. Aussi, les importations des spécialités pharmaceutiques représentent 40% des demandes [8].

2.2.2. Médicaments princeps et génériques

Les médicaments princeps en 2018 représentaient plus du 50% en volume (61.5% soit 207.9 millions boîtes) et en valeur (59.9% soit 6.05 millions Dhs) du marché. Les médicaments génériques en 2018 représentaient un peu plus du tiers en volume (38.5% soit 129.8 millions boîtes) et en valeur (40.1% soit 4.05 millions Dhs) du marché pharmaceutique au Maroc [8]. En outre, l'orientation de l'état concernant le médicament générique est de le rendre l'un des piliers de sa politique du médicament en vue de faire baisser les dépenses d'assurance-maladie obligatoire. Malgré ces efforts, la prescription des génériques au Maroc est confrontée à certains facteurs limitants (68 % des prescripteurs considèrent que les génériques ne sont pas toujours efficaces [15]), et même la législation marocaine interdit au pharmacien de substituer un médicament sans avoir recours au prescripteur [16].

2.3. Particularité du marché pharmaceutique industriel Marocain

III.2.3.1 Code du médicament et de la pharmacie (loi 17-04)

Le secteur de fabrication des spécialités pharmaceutiques est fortement encadré par les pouvoirs publics. Les pratiques sont réglementées par la loi 17-04 portant sur le code du médicament et de la pharmacie [16].

2.3.1. Autorisation de mise sur le marché

La commercialisation d'une spécialité pharmaceutique au Maroc n'est possible qu'après l'autorisation du Ministère de la santé, soit sous forme d'autorisation de mise sur le marché ou d'autorisation spécifique (autorisation temporaire d'utilisation ATU).

L'article 7 de CMP stipule que « tout médicament fabriqué industriellement, importé ou exporté, même sous forme d'échantillons, doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit ou onéreux, en gros ou au détail, d'une autorisation délivrée par l'administration dans les formes ci-après :

- soit sous la forme d'une autorisation de mise sur le marché dont le numéro doit être porté sur le conditionnement secondaire de tout médicament destiné à être commercialisé ;
- soit sous la forme d'une autorisation spécifique dans le cas d'échantillons pour l'enregistrement des produits, pour essais cliniques, ou dans le cas des médicaments prescrits et non enregistrés au Maroc, ou dans le cas d'une utilisation temporaire de certains médicaments destinés à des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié au Maroc.» [16].

La demande d'AMM doit être déposée auprès du Ministère de la santé (Direction du médicament et de la pharmacie) et doit comporter certaines mentions essentielles, précisées par décret n° 2-14-841 du 19 Choual 1436 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain [17].

L'autorisation de mise sur le marché doit être renouvelée tous les 5 ans ou à l'occasion de changement de la formule ou des caractéristiques essentielles du médicament [16,17].

L'autorisation peut être suspendue dans le cas où l'usage de spécialité est susceptible de présenter un danger pour la santé publique, ou suite à la demande justifiée du titulaire [16].

2.3.2. Propriété intellectuelle des spécialités pharmaceutiques

Toute imitation des médicaments brevetés est interdite sous peine de sanctions, la propriété intellectuelle des médicaments est protégée suite à la signature des accords de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) sur les Aspects des Droits de Propriété

Intellectuelle (ADPIC) qui touchent au commerce. Des exceptions aux droits conférés ont été prévues, lorsque par exemple elles sont nécessaires pour protéger la santé publique [18].

La commercialisation du médicament générique ne peut intervenir qu'après échéance du brevet protégeant la spécialité pharmaceutique de référence conformément à loi n° 17- 97 relative à la protection de la propriété industrielle [19].

2.3.3. Prix des médicaments

L'ancien système de fixation des prix figure au niveau de l'arrêté du Ministre de la santé publique n° 465-69 du 18/09/1969 (18 septembre 1969) fixant le mode de calcul des prix des spécialités pharmaceutiques au Maroc. Le calcul se fait sur la base du prix dans le pays d'origine selon deux procédures, l'une concernant les médicaments fabriqués au Maroc et l'autre pour les médicaments importés. Le prix accordé au premier générique est inférieur de 30% par rapport au médicament princeps. Le prix accordé à chacun des génériques suivants est inférieur de 5% par rapport au prix du générique qui l'a précédé [20].

Actuellement, le nouveau système de fixation des prix est régi par le décret n°2-13-852 du 18 décembre 2013 relatif aux conditions et aux modalités de fixation du prix public de vente des médicaments fabriqués localement ou importés. Il repose sur un benchmark du Prix Grossiste Hors Taxes (PGHT) dans les pays retenus, notamment, l'Espagne, le Portugal, la France, la Belgique, la Grèce, la Turquie et l'Arabie Saoudite. Ainsi, le PGHT accordé au Maroc sera aligné sur le P.G.H.T. le plus bas des pays ci-avant. De même pour une spécialité pharmaceutique d'un médicament de référence générique dans son pays d'origine [21].

2.3.4. Publicité pharmaceutique

Le code du médicament et de la pharmacie définit la publicité pharmaceutique et la limite pour les produits bénéficiant d'une AMM et d'un visa de publicité [16].

Elle est destinée soit aux professionnels de la santé (tout prescripteur ou dispensateur du médicament) soit au grand public qui doit être nécessairement accompagnée d'un message de prudence et renvoi au conseil du pharmacien.

2.3.5. Stock des médicaments

Le CMP a mis au niveau de l'article 84, l'obligation de garder un stock de sécurité pour les industries pharmaceutiques, dans l'intérêt d'éviter les ruptures de stock et d'assurer un approvisionnement continu de marché. Pour les mêmes raisons, l'état de stock doit être déclaré au plus tôt, le 5 de chaque mois [16,22].

Le stock de sécurité d'une spécialité est fixé pour les EPI au ¼ du total des ventes de cette spécialité au cours de l'année précédente. Il ne peut être entamé qu'en cas de force majeure après autorisation du Ministère de la santé [22,23].

2.3.6. Cadre juridique des EPI

+ Personne physique : le propriétaire doit être pharmacien autorisé en qualité de pharmacien responsable.

+ Personne morale : il doit être marocain, dans ce cas le pharmacien responsable doit être soit un des directeurs généraux soit un des gérants selon la forme de la société.

2.3.7. Documentation

Les documents de chaque lot doivent être conservés au moins 5 ans après la date de péremption et 10 ans après sa libération.

3. Création d'un établissement pharmaceutique industriel

Les modalités de constitution et de dépôt du dossier de demande de création d'un établissement pharmaceutique ainsi que les délais de délivrance de l'autorisation sont définis par le décret d'application n° 2-07-1064 du 5 Rajab 1429 (9 Juillet 2008) relatif à la pharmacie, à la création et à l'ouverture des officines et des établissements pharmaceutiques. Les autorisations d'ouverture sont : l'autorisation préalable et l'autorisation définitive [24].

3.1. Procédure d'autorisation pour la création d'un EPI

Autorisation préalable :

Le pharmacien fondateur et en cas de société son représentant légal, est tenu de déposer une demande d'autorisation d'approbation préalable auprès du secrétariat général du gouvernement, en plus d'autres documents (l'architecture et les plans d'installations, l'acceptabilité environnementale, le traitement d'air ...) cités au niveau du décret d'application [24].

Autorisation définitive :

Dès l'achèvement des travaux de réalisation, le titulaire de l'autorisation d'approbation préalable doit déposer une demande d'autorisation définitive d'ouverture de l'établissement pharmaceutique auprès du secrétariat général du gouvernement.

Elle est délivrée après avis conforme du Ministre de la santé et avis du conseil national de l'ordre des pharmaciens, dans un délai de 30 jours à compter de la réception des avis précités, au vu de l'autorisation préalable, du contrat d'engagement du pharmacien responsable et du procès-verbal de la visite de conformité.

4. Activités

L'établissement pharmaceutique industriel est un établissement disposant d'un site de fabrication et effectuant les opérations de fabrication, d'importation, d'exportation et de vente en gros des médicaments.

Les opérations effectuées dans le cadre de fabrication industrielle des spécialités pharmaceutiques, doivent se faire sous surveillance effective d'un pharmacien dont le principal responsable est le pharmacien responsable, sont les suivantes :

- L'achat et le contrôle des matières premières et des articles de conditionnement.
- Le développement galénique
- La production
- Le contrôle de la qualité (contrôle à tous les stades de la production et des produits finis)
- Le magasinage
- La vente et la distribution
- L'importation et le contrôle des produits pharmaceutiques importés
- La libération des lots.

5. Organisation

L'industrie pharmaceutique est organisée d'une façon permettant d'inventer, de produire et de commercialiser des produits pharmaceutique. Ces activités sont réparties en trois domaines essentiels: Recherche & Développement/ Production & Logistique et Vente & Marketing (Fig. 6).

La répartition des postes et fonctions selon les différentes directions au sein des EPI est faite de telle sorte à garantir le bon déroulement de ses activités (Fig. 7).

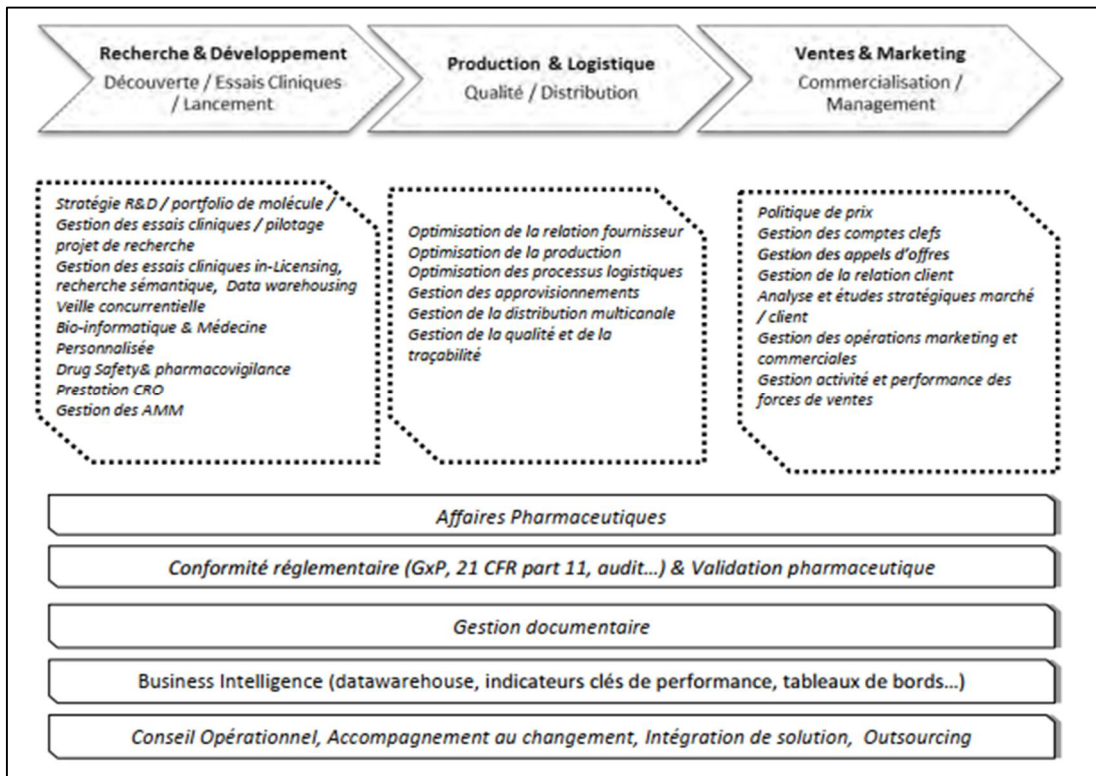


Figure 6 : Les différentes activités des EPI [25].

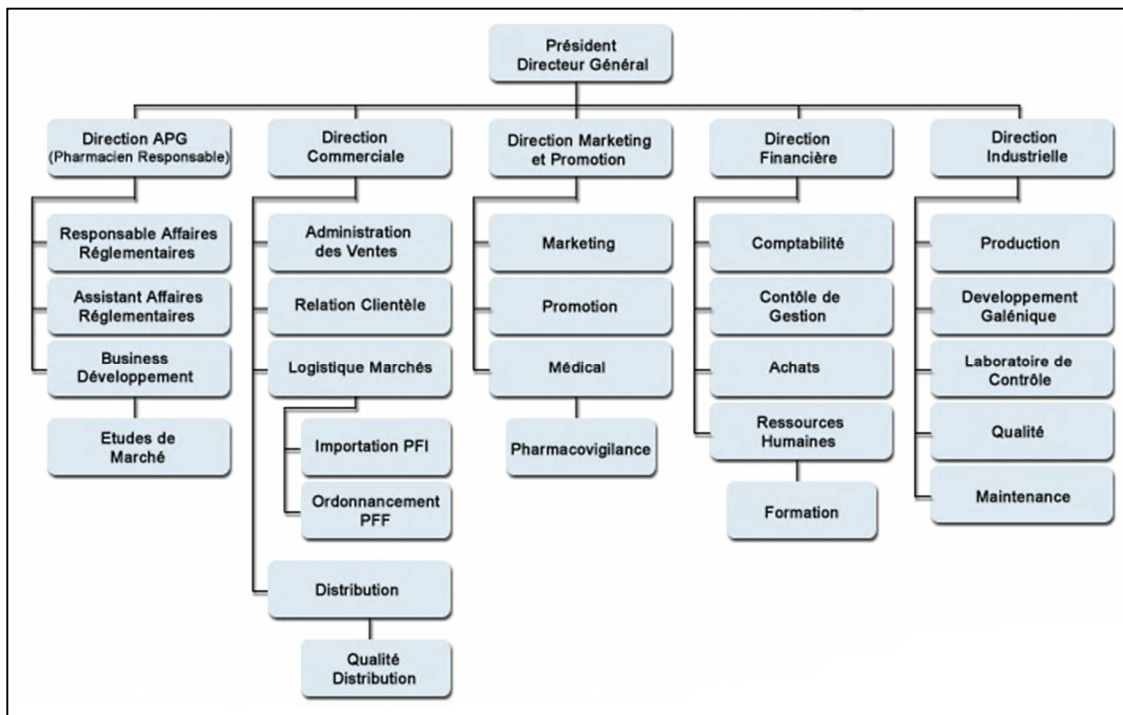


Figure 7 : Exemple d'organigramme d'EPI [26].

6. Responsabilité pharmaceutique au sein des EPI

6.1. Le pharmacien responsable

Avant la libération du capital des EPI, le législateur a exigé que le capitale de ces établissements. devait appartenir pour 51% à des pharmaciens dont 26% sont autorisés à exercer au Maroc [26]. Les progrès techniques et le développement du secteur pharmaceutique ont rendu la production industrielle des spécialités pharmaceutiques plus lourde et nécessitent des investissements énormes. La libération du capital des EPI a été accompagnée par la mise en place des exigences au niveau du CMP pour garantir la qualité et la sécurité du médicament, à travers l'engagement de responsabilité du pharmacien responsable et des pharmaciens assistants.

L'article 116 de la loi n°17-04 exige que le pharmacien responsable et les pharmaciens délégués exercent personnellement leurs fonctions et disposent des pouvoirs et moyens nécessaires pour s'acquitter efficacement de leurs tâches.

Il stipule au niveau de l'article 118 que « les pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques industriels 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 de l'autorisation de mise sur le marché et que ces produits ont fait l'objet des contrôles nécessaires.

Ils sont tenus de réévaluer et, si nécessaire, de modifier leurs méthodes de fabrication et de contrôle en fonction des progrès scientifiques et techniques, sous réserve de l'approbation de l'administration.

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 bonnes pratiques de fabrication et de distribution visées à l'article 20 ci-dessus.

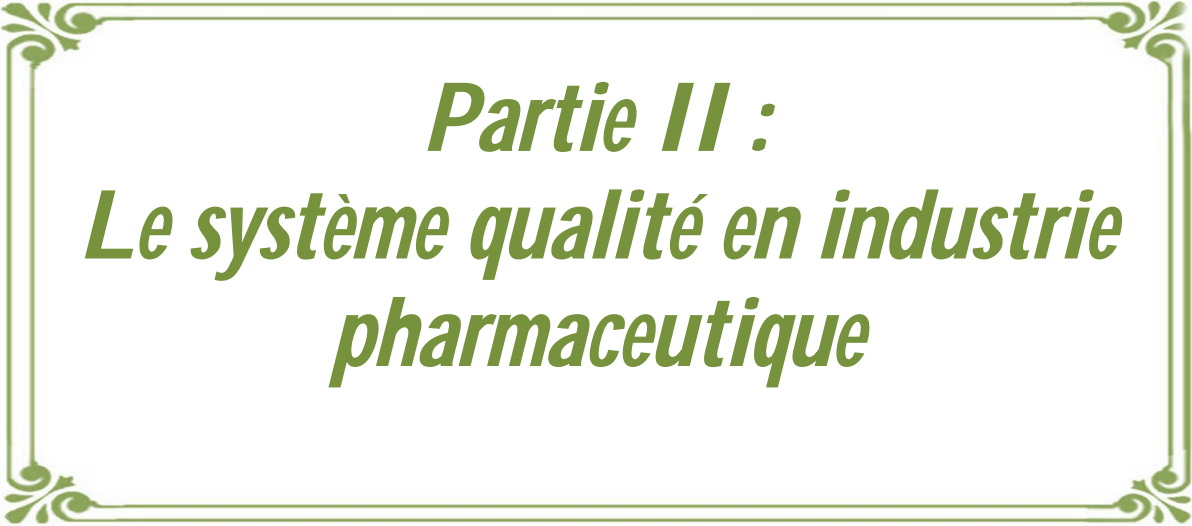
6.2. Les pharmaciens assistants

La loi a fixé le nombre de pharmacien par nombre d'employés exerçant un acte pharmaceutique (un pharmacien assistant pour un effectif de 30, et un pharmacien assistant

supplémentaire par tranche de 30 employés supplémentaire). Ainsi, elle stipule au niveau de l'article 85 que « les directeurs techniques et les directeurs commerciaux » exerçant dans les établissements pharmaceutiques industriels doivent être des pharmaciens dûment autorisés. La définition de leurs fonctions techniques est fixée par l'administration après avis du conseil national de l'Ordre des pharmaciens.

7. Inspection des établissements pharmaceutique industriels

Le Ministère de la santé assure le suivi du secteur. Aussi, l'inspection de la pharmacie par le biais de la Direction des Médicaments et de la Pharmacie qui consacre une partie de ses activités à l'inspection des établissements pharmaceutiques dont l'objet est de veiller au respect et à l'application de la législation et de la réglementation régissant les médicaments. En plus de l'exercice de la pharmacie, elle assure la recherche des infractions en relation avec les médicaments et les produits de santé [28].



Partie II :
***Le système qualité en industrie
pharmaceutique***

I. La qualité

1. Définition

Dans un environnement concurrentiel, pour qu'une entreprise puisse se développer, préserver ses avantages concurrentiels et augmenter sa profitabilité, tout en évitant les pertes liées aux non qualité [29,30], une culture qualité doit être installée au sein de cette entreprise. La qualité est une notion complexe, évolutive et multidimensionnelle. Elle a été souvent définie par plusieurs spécialistes et organisations internationales travaillant dans le domaine de qualité.

Les théoriciens précurseurs de la gestion de la qualité ISHIKAWA, DEMING ont considéré que la qualité est liée à la satisfaction des clients et de répondre à leurs exigences.

L'Organisation Internationale de Normalisation (International Standard Organisation : ISO) définit la qualité comme étant « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences » [5].

L'entreprise doit satisfaire les besoins et exigences des parties prenantes, qui sont les acteurs concernés par le service ou produit présenté par l'entreprise (gouvernement, fournisseurs, clients, investisseurs, Groupes de pression, Communauté locale, employés, associations professionnelles) [31]. Ces besoins sont exprimés d'une manière implicite ou explicite [29].

2. Qualité interne et qualité externe

Qualité interne : améliore le fonctionnement interne, les bénéficiaires sont la direction et le personnel de l'entreprise [32, 34].

Qualité externe : liée à la satisfaction des clients, ce qui nécessite l'esprit de l'écoute de la part de l'entreprise vis-à-vis de leurs clients. Ainsi, les bénéficiaires de la qualité externe sont les clients d'une entreprise et ses partenaires extérieurs [32, 34].

3. Histoire et évolution du concept qualité

3.1. Situation avant l'ère industrielle

Le concept de la qualité est apparu très tôt dans l'histoire de l'homme et n'a cessé de se développer. Il remonte aux origines de l'homme, à l'instant où il a commencé à fabriquer ses premiers outils, armes dès la préhistoire puis dans les premières civilisations dans l'histoire de l'humanité en Egypte, des inspecteurs indépendants contrôlent la régularité et perpendicularité des pierres destinées aux monuments pharaoniques [35].

Au Maroc avant l'avènement de l'ère industrielle, les corporations de métiers exerçant la fabrication artisanale des produits et articles, et veillaient à la bonne qualité des produits mis sur le marché par le biais d'une fonction appelée « Lamine » (qui signifie confiance en arabe), certifiaient la conformité du travail artisanal effectué par rapport à des normes reconnues.

3.2. L'ère industrielle

Avec l'avènement de l'ère industrielle au XIX^{ème} siècle, la fabrication est passée de l'échelle individuelle des articles à la fabrication par lot au niveau des usines, et l'apparition de nouvelles techniques et méthodes de travail.

3.2.1. Organisation scientifique du travail

Son fondateur est F.W. Taylor. Le taylorisme considérait qu'il n'est pas possible d'avoir une production de masse sans organisation et discipline. C'est pourquoi, il préconise une organisation scientifique du travail. Dans le but d'obtenir une régularité et un niveau élevé de production, Taylor propose deux types d'organisations [35]:

- Une organisation verticale : qui consiste à faire la distinction entre les ingénieurs et les ouvriers. Les ingénieurs, les "gens qui pensent" ont pour but l'étude du poste, la décomposition et simplification des gestes, l'attribution d'un temps d'exécution..., les ouvriers exécutent.

- Une organisation horizontale : qui consiste à découper la production en différentes tâches qui seront confiées à des ouvriers spécialisés. Standardiser et chronométrer les tâches pour avoir un minimum de mouvement mais également d'obtenir une régularité. Les ouvriers réalisent des tâches simples avec des pièces élémentaires pour leurs activités afin d'éviter au maximum les mouvements inutiles et donc augmenter la productivité.

Les contrôles de la qualité des produits sont réalisés sur 100% des produits et seulement en fin de production sur produit fini (aucun contrôle en cours de fabrication). On fait un tri des bons et des mauvais produits, mais sans que des actions correctives ou préventives soient mises en place.

3.2.2. Contrôle de la qualité

Le concept de contrôle qualité fait son apparition en 1922, grâce aux travaux de M. Shewart. Qu'a étudié le problème du contrôle de la qualité dans une fabrication de série. Il a constaté que c'était une opération difficile à organiser, car elle nécessitait la collaboration de plusieurs personnes à différents postes de responsabilités. A cette époque, les opérations de contrôle avaient un résultat médiocre parce qu'elles s'opposaient à tout travail d'équipe. Le but était de mettre en place des organisations et des méthodes de travail nouvelles pour que l'on puisse maîtriser la qualité. Shewart proposé à son entreprise, suite à des problèmes de qualité des produits, de mettre en place un système de contrôle organisé, des produits et des services basés sur la maîtrise statistique des procédés. Le contrôle de la qualité des produits va donc être fait sur un échantillon prélevé en cours de production que l'on va comparer aux prérequis. Les résultats sont renseignés dans des cartes de contrôle permettant de visualiser la variabilité du procédé au cours de temps [35,36].

La théorie de Shewart n'est encore pas possible de prévenir les défauts, il donne juste des indicateurs sur la qualité produise. la notion de qualité par prévention par la suite, c'est ce qu'on appelle : l'assurance qualité.

3.2.3. Assurance qualité et qualité totale

Contrairement au contrôle qualité qui vérifie, en aval du processus les problèmes qui ne sont pas survenus. L'assurance qualité est un concept de prévention qui implique des actions préétablies. Il se fait en amont d'un processus, avant que les problèmes ne surviennent. Elle aboutit à la notion d'amélioration continue de la qualité. C'est le concept de maîtrise des processus [37]. Grâce aux travaux du qualiteux Deming, qui a développé la qualité de l'industrie japonaise, le cycle Deming (Fig.8) comporte quatre étapes fondamentales qui permettent de développer la prévention afin de réduire le besoin de corrections :

Au Japon aussi, Feigenbaum va introduire le principe du Total Quality Control (TQC). Ce principe a pour but de maîtriser la qualité du produit durant tout son parcours du développement au produit final tout en satisfaisant les exigences client [35].

A cette époque l'occident considère que la qualité d'un produit était dictée seulement par son contrôle final. Philip Crosby a mis en œuvre deux outils [35] :

- La mesure de la qualité par la mesure du coût de la non qualité, qu'il évalue à environ 20% du chiffre d'affaires d'une entreprise (assez important pour impliquer la direction dans la démarche). Comme il le dit, "la qualité c'est gratuite" [Crosby, 1979].
- La grille de maturité du changement, qui a pour but de faire un bilan sur la situation des processus. Cette grille est une grille d'auto-évaluation qui définit cinq niveaux de prise de conscience (l'incertitude, le réveil, la vision éclairée, la sagesse, la certitude).

Le concept de la qualité a rapidement évolué au fil des années (Fig. 9)

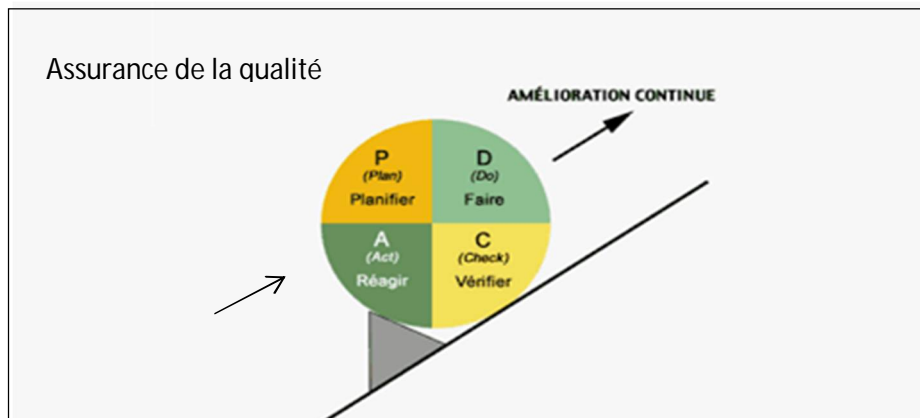


Figure 8 : La roue de la qualité de Deming.

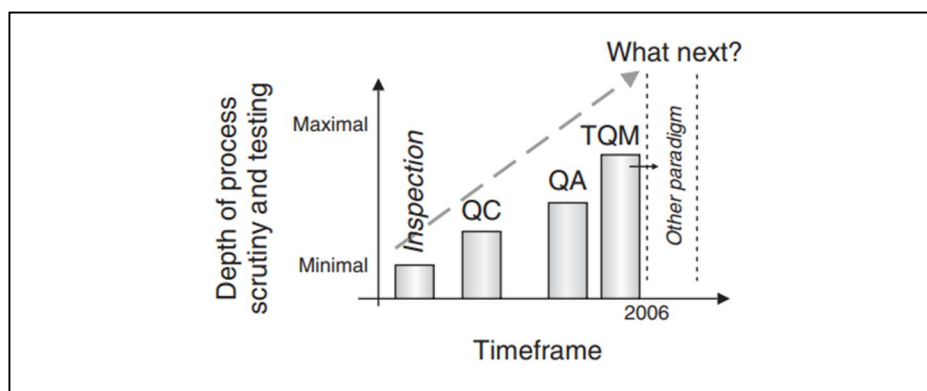


Figure 9 : L'évolution des concepts qualité.

4. Démarche qualité en entreprise

La démarche qualité est un processus volontaire et participatif d'amélioration continue, Elle permet aux entreprises de promouvoir leur compétitivité et de répondre aux contraintes interdépendantes : Qualité, coûts et délais. Elle touche l'ensemble des secteurs de l'organisation à travers la mobilisation autour des objectifs : **économique** (rendre l'entreprise performante au niveau économique), **commercial** (satisfaire ses clients), et **humain** (motiver ses acteurs autour des objectives de l'entreprise) [34].

5. Management de la qualité

Le management de la qualité (ou la gestion de la qualité) est l'ensemble des activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité [5].

5.1. Principes du management de la qualité

La norme ISO 9001 v2015 définit les 7 principes de management de la qualité, qui sont des règles susceptibles de servir de base au management de la qualité, ils sont applicables dans la globalité de l'organisation [38].

1. Orientation client
2. Leadership
3. Implication du personnel
4. Approche processus
5. Amélioration
6. Prise de décision fondée sur des preuves
7. Management des relations avec les parties intéressées

5.2. Activités du management de la qualité

5.2.1. Planification

Correspond à l'établissement des objectifs de la qualité et des spécifications du processus opérationnel et des ressources afférentes. Il se traduit par des plans d'action, qui définissent ce qui doit être fait, qui en est responsable et qu'elle est la date d'échéance pour le vérifier [39].

5.2.2. Maîtrise

La maîtrise de la qualité est l'ensemble des techniques et activités à caractère opérationnel utilisées pour satisfaire les exigences.

L'entreprise doit veiller à mémoriser, en permanence, son « vécu » de manière à enraciner le savoir-faire et développer le professionnalisme. Elle devra donc adopter une approche processus (entrée, sortie, interactions) pour maîtriser la qualité (processus technique ou administratif). Cela permet de bien identifier pour chaque opérateur et chaque service son produit, ses clients et ses fournisseurs, et d'éviter toute déviation indésirable de la qualité planifiée du produit ou service fourni [39].

5.2.3. Assurance

L'assurance qualité est née du besoin des clients d'avoir la garantie que la qualité livrée satisfait leurs exigences (assurance qualité externe) [34,40], et de garantir pour l'entreprise que les produits sont produits suivant des processus fiabilisés à un coût optimum (assurance qualité interne) [33].

L'assurance qualité en industrie pharmaceutique tend à ce que chaque produit fabriqué soit homogène et représentatif du lot et de même qualité que le produit prototype qui est fixé dans la période de conception.

5.2.4. Amélioration continue

Le concept d'amélioration continue de la qualité (ACQ) est l'engagement d'améliorer constamment les opérations, les processus et les activités en vue de satisfaire les besoins des clients, d'une manière efficace et régulière [39].

Le cycle PDCA peut s'appliquer à tous les processus du système de management de la qualité, et permet la détermination et la mise en œuvre des opportunités d'amélioration à travers l'évaluation continue des actions mises en place et leur correction en cas d'écart par la mise en place des plans d'action [34].

5.3. Outils Qualité

5.3.1. Brainstorming

Technique de créativité collective du groupe d'ensemble d'acteurs visant à générer un grand nombre de propositions des problèmes puis les causes ou les solutions de ces problèmes [21]. Elle est réalisée en 3 étapes :

Etape 1 : Organisation

Constitution d'un groupe composé d'un animateur et des participants, ne dépassant pas une dizaine de membres. L'animateur définit et présente le sujet pour lever toute ambiguïté.

Etape 2 : Réalisation

Consiste à la collecte des idées, des réflexions ou des commentaires, il peut se faire verbalement ou par écrit.

Etape 3 : Exploitation

Le but est de regrouper et analyser les idées émises au cours de la séance. L'exploitation des idées peut se faire par thèmes émergents de la discussion ou bien par thèmes prédéterminés (approche 5M : Main d'œuvre, Matériels, Milieu, Matières, Méthodes).

5.3.2. Méthode 5M

Le diagramme d'ISHIKAWA appelé aussi diagramme en arêtes de poisson ou diagramme cause-effet, permet d'identifier les multiples causes possibles pour un problème puis d'hierarchiser et d'organiser ces causes. Ces causes sont regroupées par famille autour des 5M (Mains-d'œuvre, Matériels, Milieu, Matières, Méthodes) [21].

A partir du problème observé, elle permet d'identifier les causes. Le diagramme en arête est rempli pour chaque domaine, l'effet sur la ligne centrale, cause principale en arêtes et détails sur la cause en extension. On peut identifier les sous-domaines correspondants au niveau du détail.

5.3.3. Méthode 5P

Lorsqu'un problème se pose, la méthode des 5p permet la recherche des causes racine de ce problème, on pose 5 fois la question pourquoi [40].

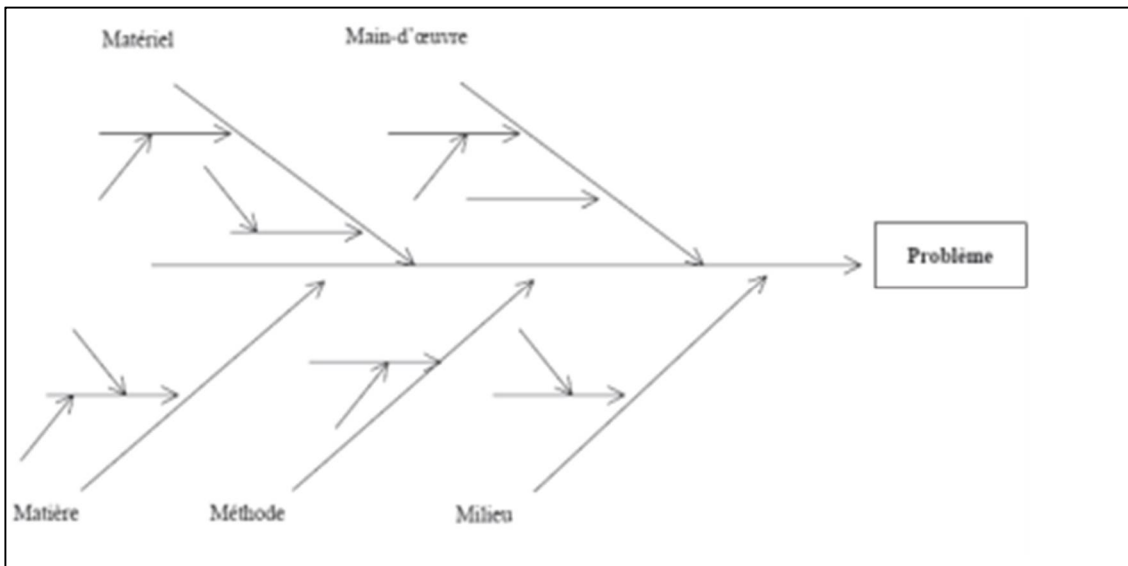


Figure 10 : Schéma d'un diagramme d'ISHIKAWA [25].

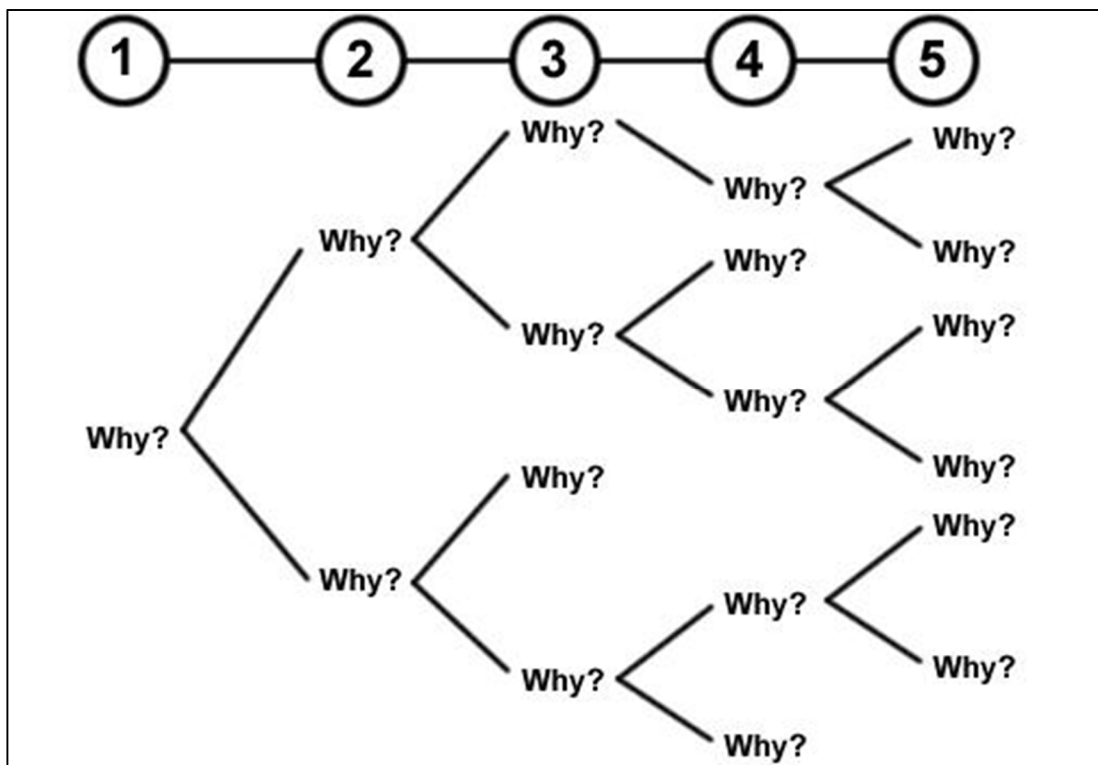


Figure 11 : Schéma de la méthode "5 pourquoi" [40]

5.3.4. Diagramme de PARETO:

Le diagramme de Pareto, est un graphique qui repose sur la loi du 80/20, 20% des causes permettent d'expliquer 80% du problème. Premièrement, il faut faire un recueil de données sur les différentes causes ciblées pour construire le graphique. Pour chaque cause, on identifie le nombre de fois où la cause a eu une influence sur le problème, puis on calcule le total et on calcule le pourcentage pour chaque cause. Par la suite, les causes doivent être classées par ordre décroissant, et le pourcentage cumulé [35].

Enfin on Construit le graphique (Fig. 12):

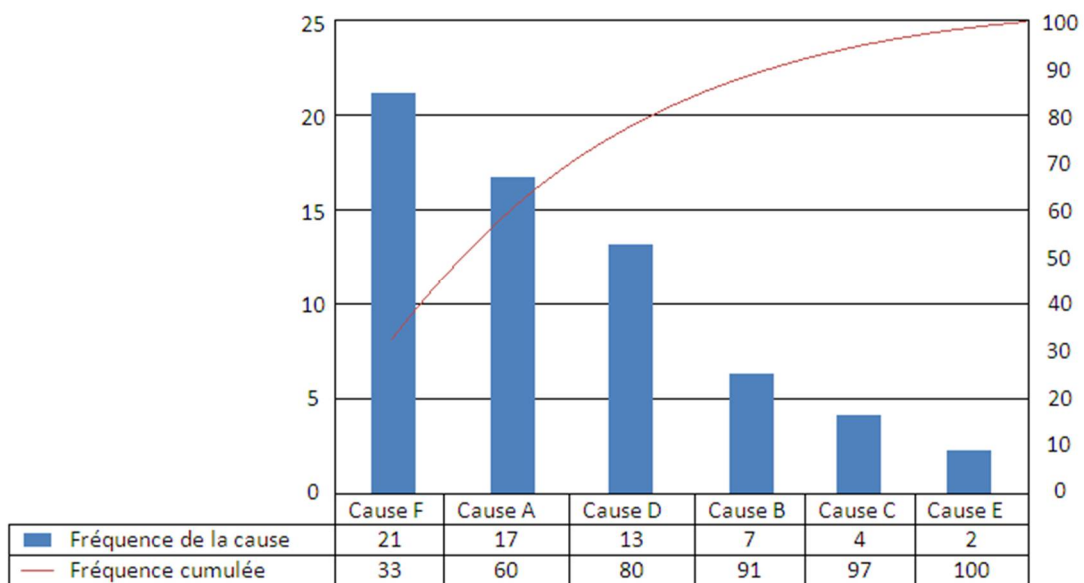


Figure 12 : Représentation du diagramme de Pareto [35].

L'axe des abscisses : représente les causes et sur l'axe des ordonnées : à gauche la fréquence de survenue de la cause, à droite la fréquence cumulée des données (0 - 100%).

Pour interpréter les résultats, nous traçons la courbe des fréquences cumulées. Lorsque la valeur de 80% est atteinte, les principales causes du problème sont identifiées. Sur le graphique, les causes F, A et D sont les principales causes.

5.3.5. QQOCP

Méthode QQOCP ou 5W (who, what, where, when, why) est un système de questionnement, permettant de structurer l'information sur un sujet. La méthode consiste à répondre aux questions [36,42] :

Qui ? Qui a constaté le problème ?

Qui fait quoi ?

Qui est concerné ?

Quoi ? De quoi s'agit-il ?

Qu'a-t-on observé ?

Où ? Où cela s'est-il produit (localisation géographique) ?

Sur quel équipement ?

A quelle place dans le processus ?

Quand ? Quand le problème a-t-il été découvert ?

Depuis quand y a-t-il ce problème ?

Comment ? Comment s'est produit le problème ?

Avec quoi ?

Pourquoi ? Dans quel but ?

Cette méthode sert pour rédiger une procédure, investiguer un problème de qualité, ou pour accompagner l'amélioration continue de l'organisation [35].

5.3.6. PDCA

Cette méthode constitue de quatre phases successives [42] :

- la phase «**Plan**» énoncé de l'objectif principal du projet. En abordant le problème de la condition actuelle, le praticien sera capable d'obtenir la compréhension de la méthode de travail et de l'environnement actuels. Définition de la condition cible pour un projet décrit un état futur souhaité pour lequel le projet sera résolu de

manière adéquate. Pour déterminer le problème majeur, le praticien peut appliquer plusieurs outils qualité tels que le diagramme de cause à effet, 5P pour effectuer l'analyse de la cause première.

- La phase «Do» couvre la mise en œuvre du processus et des contremesures sélectionnées. Naturellement, il faut un temps relativement plus long, en partie en raison de l'exécution ou du test pilote avant la mise en œuvre complète.
- La phase «Check» implique la surveillance. Les résultats avant et après la mise en œuvre sont comparés dans une analyse visuelle ou graphique appropriée.
- La phase «Act» joue un rôle important pour soutenir l'amélioration du projet parmi toutes les phases. La normalisation et la surveillance après la mise en œuvre de la contre-mesure pour garder l'assurance aux travailleurs en suivant la mise en œuvre faite. À la clôture du projet, les praticiens sont encouragés à partager les connaissances acquises au cours du projet avec les autres départements.

Le cycle PDCA (Fig.13) se répète jusqu'à ce que l'objectif soit atteint. Il n'est pas rare que le PDCA passe par plusieurs itérations avant que l'objectif soit atteint [43].

5.3.7. AMDEC

Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) est une méthode qui permet d'éliminer, contenir, réduire ou maîtriser les défaillances potentielles qui peuvent survenir lors de la conception d'un produit, d'un processus. L'AMDEC consiste essentiellement à définir les défaillances puis les classer selon un score de criticité (criticité = la gravité × détectabilité × fréquence), puis mettre en place des actions pour prévenir ou corriger les écarts les plus critiques [44,34].

5.3.8. MSP - Cartes de contrôle

La Maîtrise Statistique du Processus (MSP) (Statistical Process Control (SPC)) est une méthode préventive de gestion de la qualité qui permet d'anticiper les écarts et de détecter les dérives. Ainsi, on agit sur les paramètres du processus plutôt que sur sa résultante (le produit).

La méthode MSP n'a pas vocation à être utilisée pour piloter l'ensemble des caractéristiques d'un produit. Il se limite aux spécifications critiques. Il est possible de l'appliquer à froid (action off-line) ou à chaud (action on-line) par prélèvement instantané d'échantillon dont des intervalles de temps prédéterminés on se servant des cartes de contrôle.

Les cartes de contrôle (Fig.14) sont des graphiques concernant les résultats successifs chronologiquement permettant de visualiser les variations d'un paramètre donné au cour du temps [45].

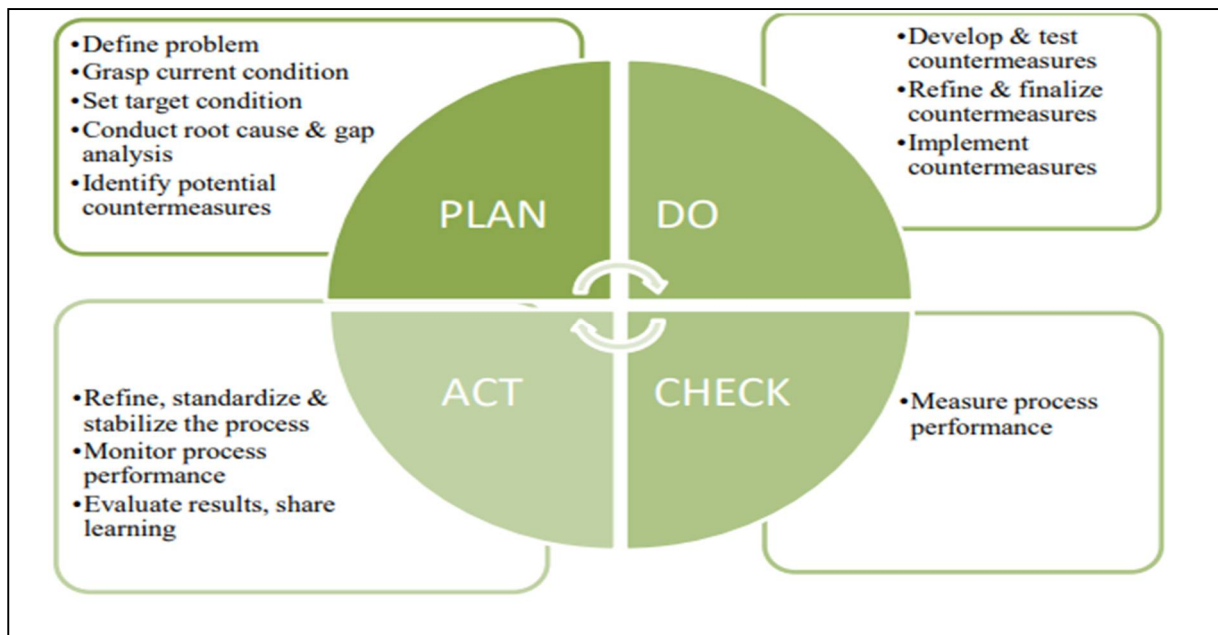


Figure 13 : Le Cycle PDCA [42].

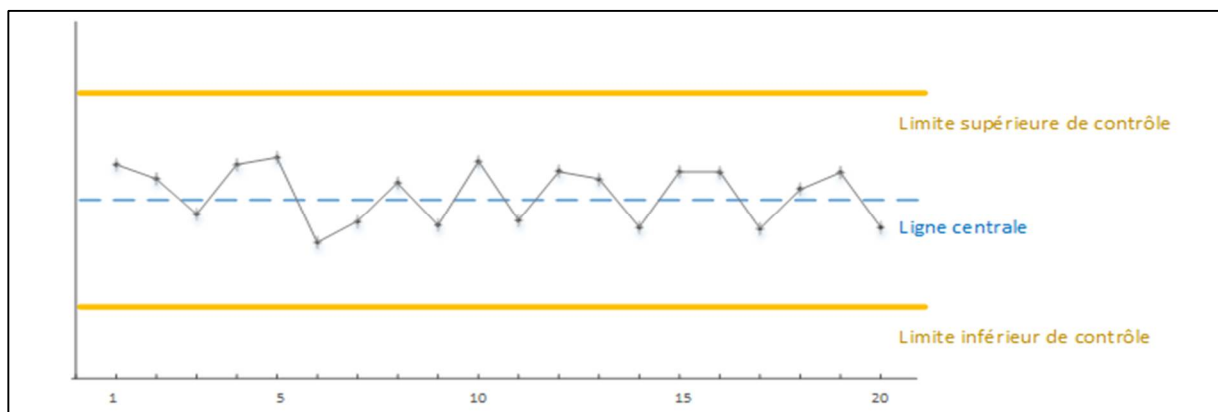


Figure 14 : Carte de contrôle [45].

5.4. Indicateurs et tableau de bord

Les indicateurs sont des outils de mesure de la performance d'un système mis en place par rapport aux objectifs fixés permettant également de suivre les progrès en qualité. Ils peuvent être présentés sous différentes formes pour faciliter leur interprétation: diagrammes, histogrammes, tableaux chiffrés, courbes de tendance ..., l'ensemble des responsables du site se réunit périodiquement pour revoir l'évolution de ces indicateurs et pour émettre des actions correctives ou préventives en cas d'écart par rapport aux objectifs [25].

6. Normes Qualité ISO

Les normes ISO (9000, 9001, 9004, 9011) sont des consensus internationaux sur les bonnes pratiques de management d'un organisme. Ces normes servent à assurer la livraison de produits et de services de qualité, répondant aux besoins des clients [46] :

- La norme ISO 9000 : Se présente comme une clé d'entrée, qui présente une introduction des systèmes de management de la qualité. Deux parties y sont consacrées :
 - Termes et définitions : cette partie spécifie les différents termes liés au management de la qualité et leurs définitions. Dans le domaine de la qualité, le vocabulaire est des plus importants, les nombreuses difficultés rencontrées dans les démarches qualité sont souvent liées à l'incompréhension des mots utilisés et à des divergences d'interprétation.
 - Principes essentiels liés aux systèmes de management de la qualité : cette partie informative vise à expliquer, de façon simple et concise, les principaux concepts dans les normes des systèmes de management de la qualité. Elle constitue dans ce sens un bon outil de sensibilisation pour comprendre les approches développées dans le couple des normes ISO 9001 / ISO 9004.
- La norme ISO 9001, spécifie les exigences relatives à un système de management de la qualité. Ces exigences concernent tout organisme engagé dans la mise en place d'un système de management de la qualité, lorsque celui-ci :

- Doit démontrer son aptitude à fournir des produits satisfaisants aux exigences des clients et à la réglementation applicable.
- vise à accroître la satisfaction de ses clients par l'application efficace du système, y compris les processus pour l'amélioration continue du système et l'assurance de la conformité aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables. Les exigences de cette norme internationale sont génériques et prévues pour s'appliquer à tout organisme, quels que soient son type, sa taille et le produit fourni.
- L'ISO 9004 fournissent des lignes directrices sur l'efficacité et l'efficience du système de management de la qualité. L'objet de cette norme est l'amélioration des performances de l'organisme et la satisfaction des clients et autres parties intéressées. Cette norme internationale est applicable aux processus de l'organisme. Les principes de management de la qualité, cités précédemment sur lesquels elle se fonde, peuvent être déployés dans l'ensemble de l'organisme. L'obtention d'une amélioration permanente, mesurée par le biais de la satisfaction des clients et des autres parties intéressées, constitue son principal objet. La norme ISO 9004 est conçue sous forme de recommandations, décrivant de façon complète un système de management de la qualité et les processus le composant. Comme son nom l'indique, elle vise l'amélioration des processus d'une entreprise, lui permettant d'accroître sa performance.
- fournit des conseils sur l'audit des systèmes de management de la qualité et des systèmes de management environnementaux. Ces normes forment un ensemble cohérent relatif aux systèmes de management de la qualité et facilitent la compréhension mutuelle dans le cadre des échanges commerciaux nationaux et internationaux.

II. Système management de la qualité et système qualité pharmaceutique

1. Système management de la qualité

1.1. Mise en place

La mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ) est nécessaire pour diriger avec succès une entreprise. La norme ISO 9001 définit un système de management de la qualité comme un "système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité".

Une démarche permettant de développer et de mettre en œuvre un système de management de la qualité comporte plusieurs étapes, telles que [48] :

- Détermination des besoins et attentes des clients et des autres parties intéressées.
- Etablissement de la politique qualité et des objectifs de qualité de l'organisme.
- Détermination des processus et responsabilités nécessaires pour atteindre les objectifs de la qualité.
- Détermination et fourniture des ressources nécessaires pour atteindre les objectifs de la qualité.
- Définition des méthodes permettant de mesurer l'efficacité et l'efficience de chaque processus.
- Mise en œuvre de ces méthodes pour mesurer l'efficacité et l'efficience de chaque processus.
- Détermination des moyens permettant d'empêcher les non-conformités et d'en éliminer les causes.
- Etablissement et application d'un processus d'amélioration continue du système de management de la qualité. Cette démarche peut également être appliquée pour entretenir et améliorer un système de management de la qualité existant.

1.2. Exigences générales

Les normes ISO 9000 font la distinction entre des exigences concernant les systèmes de management de la qualité et les exigences des produits. Celles qui sont relatives au système de management de la qualité (SMQ) ont été spécifiées dans l'ISO 9001 [47] :

- **Responsabilité de la direction**

La direction de l'entreprise doit faire preuve de son engagement vis-à-vis de la mise en œuvre du système de management de la qualité. Elle doit aussi s'impliquer dans la mise en œuvre de l'amélioration continue. Il résulte de cet engagement un ensemble d'actions très fortes, par exemple, les exigences formulées par les clients soient clairement exprimées et respectées afin d'accroître la satisfaction de ces mêmes clients. La politique qualité doit avoir une réalité en se matérialisant dans un certain nombre d'objectifs qualités diffusés. Ces objectifs étant naturellement atteignables et mesurables.

- **Management des ressources**

Après l'engagement de la direction, le plus important c'est de disposer des moyens nécessaires. Pour cela, l'entreprise va pouvoir agir sur les ressources humaines qui doivent être compétentes, motivées et formées. En conséquence, les moyens matériels ou les infrastructures qui comprennent les bâtiments, les équipements et tous les moyens qui agissent en supports, tels que les moyens logistiques et ceux de communications.

- **Réalisation du produit**

Les conditions dans lesquelles un produit ou un service est fabriqué influence la qualité du dit produit ou service. La raison pour laquelle, il importe d'en maîtriser très étroitement le processus de réalisation. La norme s'intéresse à l'ordre logique de la réalisation d'un produit, les exigences portent sur la conception et le développement du produit ou du service. Puis, sont concernés les achats et les matières premières avant de traiter les exigences relatives à la fabrication (production), au stockage et à la livraison au client du produit ou du service.

- **Mesures, analyse et amélioration**

L'entreprise doit démontrer la qualité des produits ou des services qu'elle fabrique. Elle doit aussi vérifier le maintien en conformité de son système de management de la qualité.

Enfin, elle doit s'améliorer en permanence. Pour y parvenir, elle va devoir mettre en place un certain nombre de mesures, notamment en ce qui concerne la satisfaction réelle de ses clients. C'est la qualité telle qu'elle est perçue par les clients qui est importante pour connaître leur niveau de satisfaction effective. Pour cela, des revues et des audits internes seront à prévoir, à organiser et à réaliser tout au long de l'année. Ces audits internes vont apporter des remontées d'informations indispensables pour apprécier le fonctionnement réel du système de management de la qualité et prendre des décisions.

1.3. Avantages :

- **La prévention des erreurs :** les accidents ou incidents, provoqués par des défauts de conception ou de réalisation, ou par des erreurs d'utilisation ont des répercussions graves sur la pérennité de l'entreprise et son patrimoine humain et financier.

- **La réduction des coûts de non-qualité :** un système qualité bien élaboré et appliqué peut réduire de façon durable les coûts de non qualité. La non-qualité occasionne des dépenses sous forme de mesures d'amélioration, de reprises, de retards ou de mises au rebut. Les réclamations, les prestations de garantie, les prétentions en responsabilité du fait des produits et les rappels occasionnent des coûts supplémentaires et une détérioration de l'image de marque.

- **Une meilleure planification des opérations :** le système de qualité aligne les activités et leur mise en œuvre de façon unifiée entre les différents services. Un système de qualité fournit les moyens permettant d'identifier les tâches adéquates et de les spécifier de sorte à aboutir aux bons résultats.

- **Le renforcement de la communication interne :** la communication permet la fluidité des informations, et la bonne compréhension du système qualité par l'ensemble du personnel.

- **L'établissement de procédures fiables :** Le système qualité permet d'élaborer une documentation complète favorisant la transparence des processus. Il assure une amélioration de l'efficacité par des procédés simplifiés et maîtrisés. Il fournit les moyens permettant de

documenter l'expérience de la société de façon structurée créant ainsi une base pour l'enseignement et la formation du personnel, et l'amélioration systématique de la performance. Ainsi, le personnel nouvellement arrivé pourra immédiatement assimiler ses tâches, car les détails sont écrits.

• **L'augmentation de la rentabilité** : Le management de la qualité permet d'augmenter la profitabilité de l'entreprise [48].

1.4. Certification et accréditation

❖ Accréditation

Elle est définie comme une attestation délivrée par une tierce partie, ayant un rapport avec un organisme d'évaluation de la conformité, constituant une reconnaissance formelle de la compétence de ce dernier à réaliser des activités spécifiques d'évaluation de la conformité. Le but principal de cette accréditation est de donner confiance au client d'un laboratoire, d'un organisme de contrôle ou de certification, en la prestation de cet entreprise [48].

❖ Certification

Elle est représentée comme une procédure par laquelle une tierce partie donne une assurance écrite qu'un produit, un processus ou un service est conforme aux exigences spécifiées. Le but d'une certification dans le système de management qualité est de démontrer la performance des méthodes utilisées par l'entreprise et l'efficacité de ses processus [48].

Le processus de certification passe par cinq étapes [47] :

1. Analyse des besoins et l'établissement d'une offre personnalisée à l'organisme concerné.
2. Préparation de l'audit (l'envoi de la documentation ; guides pratiques, revue de contrat technique et la préparation de la mission).
3. Audit sur le site est effectuée par interview des collaborateurs sur leurs postes de travail/ observation des activités, l'examen des enregistrements et des documents et la vérification de la conformité et de l'efficacité.
4. Décision de certification qui se base sur le rapport d'audit préparé par un Comité de certification sectoriel-Certificat de validité de 3 ans.

5. Le maintien et le renouvellement de certification consiste à réaliser des audits de suivi semestriels ou annuels et des audits de renouvellement tous les 3 ans.

2. Système qualité pharmaceutique

2.1. Système qualité pharmaceutique selon les BPF

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) énoncent les règles de base relatives à la fabrication industrielle des médicaments, assurent que la fabrication et le contrôle des produits médicamenteux se fait selon les normes de qualité appropriées à leur usage et tel qu'il est fixé au niveau du dossier de demande d'AMM [1].

Les BPF sont constituées de trois parties : partie I Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain, partie II Bonnes pratiques de fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments et partie III Documents relatifs aux bonnes pratique de fabrication. Les annexes contiennent 19 lignes directrices [1].

⇒ SQP selon les BPF

Au niveau du chapitre 1 de la partie 1, intitulée « Système qualité pharmaceutique » les BPF définissent le SQP et tracent ces grandes axes, on trouve au paragraphe 1.3 :

“La taille et la complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système doit intégrer les principes appropriés de gestion du risque, incluant notamment l'utilisation des outils adaptés. Alors que certains aspects du système peuvent concerner l'ensemble de l'entreprise et d'autres être spécifiques à un établissement, l'efficacité du système est normalement démontrée au niveau de l'établissement ” [1].

Selon la partie 1.4 de ce chapitre, un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication du médicament doit garantir que [1] :

- “- La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la mise à disposition constante de produits de qualité appropriée ;

- La connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les étapes du cycle de vie;
- Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;
- Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque ;
- Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée ;
- Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;
- Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit ;
- Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur ;
- Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- L'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées avec le niveau actuel de connaissance du procédé et du produit;
- Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires ;
- Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit ;
- Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes.

Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité. Dans les cas où la véritable cause principale (ou les) du problème ne peut être trouvée, l'attention doit être portée sur l'identification de la (les) cause(s) la (les) plus probable(s) en vue de la (les) traiter. Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause, cela doit être justifié, après avoir pris le soin de s'assurer que des erreurs ou problèmes liés au procédé, aux procédures ou au système n'ont pas été négligés, le cas échéant. Des actions correctives et / ou actions préventives (CAPA) appropriées doivent être identifiées et décidées en réponse aux investigations. L'efficacité de ces actions doit être surveillée et évaluée, conformément aux principes de gestion du risque qualité ;

- Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ;
- Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir, dans la mesure du possible, que les médicaments sont stockés, distribués puis manipulés de façon à en préserver la qualité pendant toute leur période de validité ;
- Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique.''

2.2. Système qualité pharmaceutique selon l'ICH

2.2.1. Présentation général de l'ICH

La conférence internationale d'harmonisation qui s'occupe des exigences techniques relatives aux médicaments à usage humain est structure associant les autorités de réglementation, les laboratoires de recherche et les industries pharmaceutiques dans le but de discuter les aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. L'harmonisation est réalisée par à l'aide de l'élaboration de directives ICH par le biais d'un processus de consensus scientifique. Ces directives sont divisées en quatre catégories et les codes des directives sont attribués en fonction de leurs catégories [50].

Les catégories couvertes par les directives de l'ICH sont [50]:

Quality Guidelines (ICH Q) : les réalisations en matière d'harmonisation dans le domaine de la qualité comprennent des étapes de réalisation d'études de stabilité, la définition de seuils d'acceptation pour le test des impuretés et une approche plus flexible de la qualité pharmaceutique basée sur la gestion des risques (BPF).

Safety Guidelines (ICH S) : les directives de l'ICH de sécurité visent à mettre en évidence les risques potentiels tels que la cancérogénicité, la génotoxicité et la reprotoxicité.

Efficacy Guidelines (ICH E) : les travaux de l'ICH regroupés sous la rubrique "Efficacité" portent essentiellement sur les essais cliniques (la conception, la sécurité et le compte rendu de ces essais). Il couvre également les nouveaux types de médicaments dérivés de processus biotechnologiques et l'utilisation de techniques de pharmacogénétique / génomique pour produire des médicaments ciblés.

Multidisciplinary Guidelines (ICH M) : concerne des sujets transversaux qui ne rentrent pas dans l'une des autres catégories. Il comprend la terminologie médicale de l'ICH (MedDRA), le document technique commun (CTD) et le développement de normes électroniques pour le transfert d'informations réglementaires (ESTRI).

2.2.2. Système qualité pharmaceutique ICH Q10

2.2.2.1. Naissance

L'ICH s'est focalisée sur les réglementations techniques relatives aux médicaments contenant de nouveaux principes actifs. La majorité de ces principes actifs et médicaments sont développés en Europe, au Japon et aux Etats-Unis. Ainsi, lorsque l'ICH a été établi, il a été décidé que sa portée serait limitée à l'enregistrement dans ces trois régions. Mais après un besoin de créer un guide décrivant un système qualité stable, performant répondant à la nécessité d'harmonisation les pratiques, l'ICH Q10 a vu le jour. Cette ligne directrice a été adoptée le 4 juin 2008 lors de la réunion de comité directeur de l'ICH [50].

2.2.2.2. Domaine d'application [51]

La directive Q10 de l'ICH doit être appliquée de manière appropriée et proportionnée à chacune des étapes constitutives du cycle de vie du produit de développement pharmaceutique, transfert de technologie et fabrication jusqu'à l'arrêt de produit. Les domaines d'application à chaque étape sont détaillés au niveau de tableau (Tab.3) :

Tableau III : Les domaines d'application de l'ICH Q10 [51]

Développement pharmaceutique	Transfert de technologie	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
<ul style="list-style-type: none"> - développement de la substance active. - formulation. - fabrication des médicaments expérimentaux. - développement du système de délivrance (si applicable). - développement du procédé de fabrication et de mise à l'échelle industrielle. - développement des méthodes analytiques 	<ul style="list-style-type: none"> - transfert des nouveaux produits, du développement à la fabrication. - transfert des produits commercialisés dans l'enceinte ou entre les sites de production et/ ou d'essai. 	<ul style="list-style-type: none"> - acquisition et des contrôles des composants. - fourniture des installations, des utilités et des équipements. - production - contrôle qualité et assurance qualité - libération - stockage - distribution (à l'exclusion des activités des distributeurs en gros). 	<ul style="list-style-type: none"> - conservation de la documentation - conservation des échantillons. - évaluation continue des produits et retour d'information.

II.2.2.2.2 Présentation des lignes directrices Q10 [51]

La ligne directrice ICH Q10 est structurée en 4 chapitres, un glossaire et deux annexes

• Le Système qualité pharmaceutique

Le document décrit un modèle pour un système qualité pharmaceutique efficace. Ce guide s'applique aux substances médicamenteuses et aux médicaments, y compris à la biotechnologie et aux produits biologiques, sur l'ensemble du cycle de vie des produits.

La mise en application des recommandations de l'ICH Q10 devrait permettre :

- D'assurer la réalisation du produit en établissant et en maintenant un système qui permette la fourniture de produits ayant la qualité appropriée pour satisfaire les besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires et des autres clients internes ou externes.
- D'établir et maintenir un état de contrôle en développant des systèmes efficaces de contrôle et de surveillance pour la performance des processus et la qualité des produits.

La gestion des risques qualité peut être utile dans l'établissement des systèmes de contrôle et de surveillance.

- De faciliter l'amélioration continue en identifiant et mettre en œuvre les améliorations de la qualité du produit et des processus, une réduction de variabilité, des innovations et perfectionnements du système qualité pharmaceutique. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et prioriser les zones d'amélioration.

+ Responsabilités de la direction

Ce chapitre est structuré en sept sous-chapitres qui sont :

- Engagement de la direction : l'engagement de la direction de s'impliquer dans le développement du système qualité, son amélioration et à fournir des ressources appropriées.
- Politique qualité :
 - Planification de la qualité : la direction générale doit assurer que les objectifs qualités nécessaires pour mettre en application la politique qualité sont définis et communiqués, il est également suggéré d'utiliser des indicateurs de performance pour mesurer les objectifs de qualité.
 - Gestion des ressources : la direction doit fournir des ressources suffisantes (ressources humaines, financières, matériel, locaux et équipements).
 - Communication interne : un processus de communication approprié est requis, couvrant tous les niveaux.

- Surveillance des activités externalisées par la mise en place d'un système de gestion des activités sous-traitées et des matières achetées, ce système devrait permettre l'évaluation et la sélection des fournisseurs.

+ Amélioration continue de la performance des processus et de la qualité des produits

L'ICH Q10 décrit les quatre éléments du système qualité :

- Performance des processus et système de suivi de la qualité du produit : planifier et exécuter un système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits pour assurer un état de contrôle maintenu.

- Actions correctives et actions préventives (CAPA) : un système pour la mise en œuvre des actions correctives et actions préventives résultant des investigations sur les réclamations, les rejets de produits, les non-conformités, les rappels, les déviations, les audits, les inspections réglementaires et les résultats des tendances de la performance des processus et contrôle de la qualité du produit. Une approche structurée de la procédure d'investigation doit être utilisée avec l'objectif de déterminer la cause racine. Le niveau d'effort et la formalité de l'enquête doit être en rapport avec le niveau de risque.

- Système de gestion des changements : pour évaluer, approuver et mettre en place les changements issus de l'innovation, de l'amélioration continue, des activités de surveillance du processus et du produit et du système des CAPA.

Le système de changement assure que l'amélioration continue est entreprise de façon opportune et effective et que les changements n'ont pas de conséquences inattendues. Le système de gestion des changements doit inclure les éléments suivants de façon appropriée tout au long du cycle de vie du produit :

- L'utilisation de la gestion des risques qualité pour l'évaluation des changements.
- Les changements proposés sont évalués au regard des autorisations de mise sur le marché.
- Les changements proposés doivent être évalués par des experts ayant l'expertise et la connaissance appropriée dans le secteur considéré.

- Une évaluation des changements mis en œuvre doit être effectuée pour confirmer que les objectifs de changement ont été atteints et qu'il n'y avait pas d'impact néfaste sur la qualité des produits.
- Revue de direction de la performance des processus et de la qualité des produits :
La revue de direction devrait fournir l'assurance que la performance des processus et la qualité des produits sont gérées au cours du cycle de vie du produit. Le système de revue de direction devrait inclure :
 - Les résultats des inspections réglementaires et des audits
 - Les revues qualité périodiques qui peuvent inclure :
- La mesure de la satisfaction des clients tels que les réclamations clients et les rappels.
- Les conclusions du contrôle de la performance des processus et de la qualité des produits.
- L'efficacité des changements des processus et des produits en incluant ceux liés aux CAPA.
- Toutes les actions de suivi des revues de direction précédentes.

+ Amélioration continue du système qualité pharmaceutique

Dans ce chapitre l'ICH décrit les activités qui doivent être conduites pour contrôler et améliorer continuellement le système de qualité pharmaceutique.

Revue de direction du système qualité pharmaceutique :

La direction doit avoir un processus formel pour passer en revue le système de qualité pharmaceutique sur une base périodique. La revue doit inclure :

- La mesure de la réalisation des objectifs du système de qualité pharmaceutique
- L'évaluation des indicateurs de performance qui sont utilisés pour surveiller l'efficacité des processus dans le système de qualité pharmaceutique, comme :
 - Les réclamations, déviations, CAPA et processus de gestion des changements.
 - Le retour d'information des activités externalisées.
- Les évaluations externes telles que les inspections et les audits des clients.

Surveillance des facteurs internes et externes impactant le système de qualité pharmaceutique :

Les facteurs surveillés par la direction incluent :

- Les nouveaux règlements, guides et problèmes qualité qui peuvent impacter le système de qualité pharmaceutique.
- Les innovations qui peuvent améliorer le système de qualité pharmaceutique.
- Les changements des stratégies commerciales et des objectifs.
- Les changements des propriétaires du produit.

Résultats de la revue de direction et surveillance :

Les résultats de la revue de direction du système de qualité pharmaceutique incluent :

- L'amélioration du système de qualité pharmaceutique et des processus s'y rapportant
- L'attribution ou la redistribution des ressources et/ou de la formation de personnel
- La révision de la politique de qualité et des objectifs de qualité
- La documentation et communication efficace des résultats de la revue y compris la remontée des problèmes appropriés à la direction générale.

+ **Glossaire**

C'est l'ensemble de définitions des termes utilisés dans cette ligne directrice.

+ **Annexe 1 :**

Le tableau 4 présente les divers scénarios qui sont utilisés pour démontrer les avantages de la mise en œuvre de l'ICH Q10 (Tab. 4).

Tableau IV : Les scénarios et les opportunités potentielles en cas de mise en œuvre de l'ICH Q10

[51].

Scénario	Opportunités potentielles
1. Satisfaire aux exigences BPF	Status quo
2. Démontrer un système qualité pharmaceutique efficace, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q9 et ICH Q10).	Augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires.
3. Démontrer la compréhension du produit et du procédé, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q8 et ICH Q9).	<ul style="list-style-type: none"> - faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ; - permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ; - mettre en place la libération paramétrique des lots.
4. Démontrer la compréhension du produit et du procédé et l'efficacité du système qualité pharmaceutique, incluant une utilisation efficace des principes de management des risques qualité (exemples : ICH Q8, ICH Q9 et ICHQ10).	<ul style="list-style-type: none"> - augmenter l'utilisation des approches basées sur le risque pour les inspections réglementaires. - faciliter les évaluations scientifiques de la qualité pharmaceutique ; - optimiser les processus de changements post AMM basés sur une approche scientifique et sur le risque, afin de maximiser les bénéfices fournis par l'innovation et l'amélioration continue ; - permettre des approches innovantes pour la validation du procédé ; - établir la libération paramétrique des lots.

+ **Annexe 2 :**

Diagramme du modèle ICH Q10 (Fig. 15) :

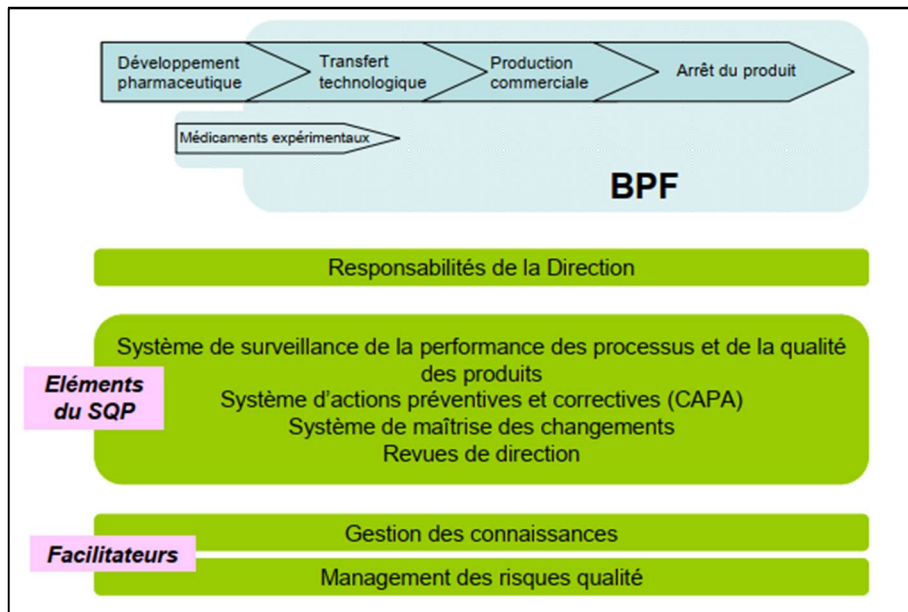


Figure 15 : Diagramme du modèle ICH Q10 [51].

Le système qualité pharmaceutique couvre le cycle de vie entier du produit incluant le développement pharmaceutique, le transfert technologique, la production commerciale et l'arrêt de commercialisation du produit.

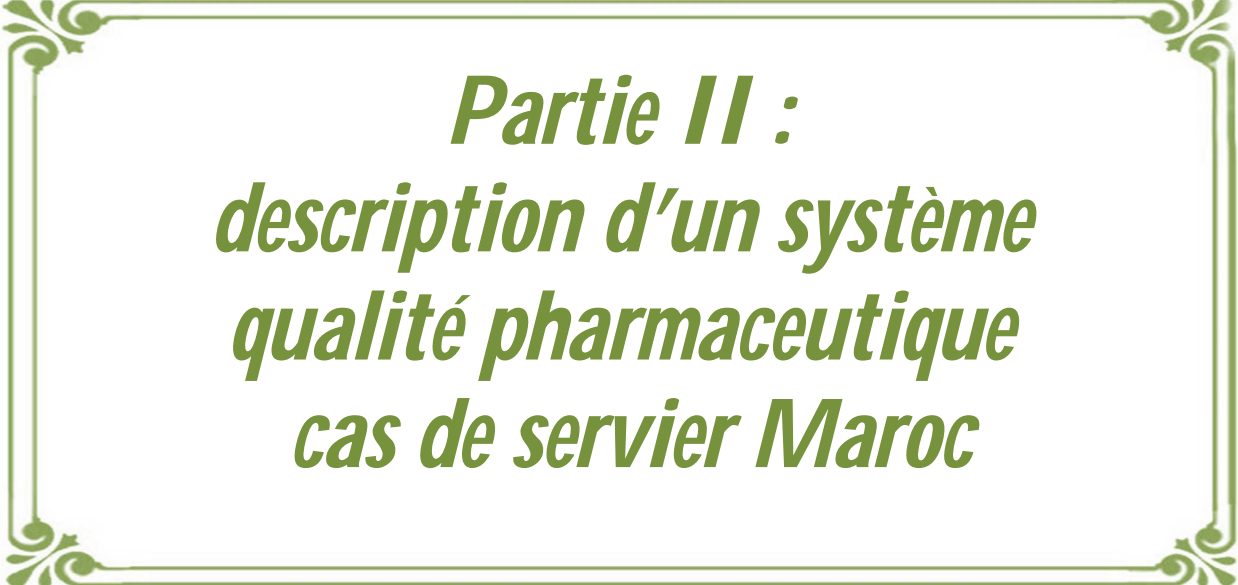
La barre horizontale Responsabilité de la Direction illustre l'importance de la gestion des responsabilités, à toutes les étapes du cycle de vie du produit.

La barre horizontale éléments du SQP décrit les éléments qui servent de piliers majeurs. Ces éléments devraient être appliqués convenablement et proportionnellement à chaque étape du cycle de vie reconnaissant des occasions d'identifier des secteurs pour l'amélioration continue.

Les dernières barres horizontales facilitateurs : la gestion des connaissances et la gestion des risques de qualité, applicables à toutes les étapes du cycle de vie.

3. Manuel qualité pour un laboratoire pharmaceutique

Un modèle du manuel qualité est proposé en annexe 1 [51-53].



Partie II :
description d'un système
qualité pharmaceutique
cas de servier Maroc

I. Présentation de l'entreprise

Le Groupe SERVIER

Le groupe Servier est une entreprise française fondée en 1954 par Jacques SERVIER, docteur en médecine et en pharmacie, qui a repris à Orléans un laboratoire qui comptait neuf employés. Aujourd'hui, le laboratoire est le premier groupe pharmaceutique français indépendant, le deuxième groupe pharmaceutique français au niveau mondial. Il est présent dans 140 pays et compte plus de 20000 collaborateurs. Il assure de manière autonome toutes les étapes de la vie du médicament, de la conception à la fabrication, en passant par la promotion et le marketing, dont 9 sites pharmaceutique à travers le monde et 2 sites chimie.

Le portefeuille produit de l'entreprise compte une trentaine de spécialités dans des domaines thérapeutique essentiels (maladies métaboliques, cardiologie, oncologie, rhumatologie ...).

Le siège des laboratoires Servier est situé à suresnes et plusieurs usines de production chimique et industrielle existent à travers le monde. L'un des sites de fabrication est situé au Maroc-Nouasseur consacré à la fabrication des formes sèches.

SERVIER MAROC

Servier Maroc a été Créé en 1996. Son unité de production pharmaceutique a été construite dans la zone industrielle technopole de Nouasseur en 2003. Il produit plus de 20 spécialités pharmaceutiques destinées aux marché marocain, africain et européen.

Le site industriel de Nouasseur s'étend sur une superficie de 13 000 m² et emploie 70 personnes, dont 20 dédiées aux activités de contrôle et d'assurance qualité. Le site a été conçu pour répondre aux meilleures normes de qualité, avec notamment des process très automatisés. Des investissements significatifs ont été consentis, notamment dans l'extension du laboratoire d'analyses et au niveau du conditionnement. Dans 2 ans seulement, après la production des premiers lots, Servier Maroc a pu obtenir la certification européenne de l'ANSM.

A ce jour, huit millions de boîtes par an sont fabriquées par Servier Maroc, intégrant une production destinée à l'export vers la France (depuis 2005, une capacité de production de 20 à 25% de capacité du site est consacrée au laboratoire Biogaran) et aux pays africains (13 pays de la région Afrique de l'Ouest et du Centre (AOC)). La réalisation du site industriel sera à terme de 20 millions de boîtes/an.

Les structures organisationnelles et les procédures opérationnelles (normes de fabrication et d'assurance qualité) ont été strictement calquées sur celles du site français de Gidy et des autres sites de production de Servier dans le monde. Elles garantissent ainsi le même haut niveau d'exigence de qualité.

II. Système qualité pharmaceutique de servier Maroc

Un système qualité pharmaceutique est mis en place au sein de Servier Maroc pour s'assurer que les fonctions, les responsabilités et les critères de qualité associés à la fabrication, au conditionnement, au stockage, au contrôle et à la distribution de ses produits sont définis et communiqués.

Le système qualité pharmaceutique doit être adapté à la taille et à la complexité des activités de l'entreprise, ces éléments sont pris en considération lors du développement ou de la modification de ce système.

1. Domaines d'application

1.1. Transfert technologique

1.1.1. Introduction d'un nouveau produit sur le site de Servier Nousseur

Le transfert technologique des procédés de fabrication et des techniques d'analyses se fait entre la transposition industrielle de Servier et la production de Servier Maroc (Validation des procédés de fabrication et conditionnement), et entre le Laboratoire de développement industriel du groupe Servier et le laboratoire contrôle qualité du site (transfert analytique). Le but de cette validation est de prouver que le procédé proposé dans le protocole de transfert est capable de fournir un produit pharmaceutique respectant la qualité désirée, tout en garantissant que les contrôles réalisés sur ce produit sont capables de donner des résultats fiables.

Les paramètres de fabrication sont fixés en fonction des lots de développement réalisés à l'échelle industrielle. Les différentes étapes et paramètres à suivre en cours de fabrication sont décrits au niveau du protocole de transfert, et ils font l'objet d'analyse de risque et gestion de changement (change control) préalablement à l'introduction de produit sur le site.

Pour permettre une production à l'échelle industrielle conforme à la politique de validation du site, et au dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché de produit, les 3 premiers lots sont des lots de validation.

1.1.1.1. Analyse des risques lors de l'introduction d'un nouveau produit sur le site

L'introduction d'une nouvelle entité pharmaceutique au sein des services de production et du laboratoire de contrôle qualité peut générer l'apparition des risques hygiène, sécurité, qualité. Le système qualité pharmaceutique exige l'identification et la mise en place des mesures d'atténuation préalable, le cas échéant.

Dans le comité qualité, les données disponibles concernant le produit à introduire et les expertises de chacune des directions sont détaillées, en fonction des niveaux de risques identifiés. La décision de lancement du projet sur le site ou d'abandon du projet est prise, et fait l'objet d'une autorisation « autorisation d'introduction d'un nouveau produit à SERVIER Nouasseur ».

Exemples de risques : maintien de productions adjacentes (contamination croisée), risque relatifs aux personnes (hygiène et environnement).

1.1.1.2. Gestion des changements suite à l'introduction d'un nouveau produit

Le but est de garantir que l'introduction d'un nouveau produit sur le site de SERVIER Nouasseur est déclarée et l'évolution de cette introduction est faite (étude de l'impact lié au BPF, lié aux enregistrements et aux validations).

La demande de changement est émise par le service concerné, son enregistrement, l'évaluation d'impact et l'établissement de plan d'action sont réalisés au niveau de l'assurance qualité. Enfin, le service assurance qualité et le service concerné implante le changement et revoit son efficacité pour le clôturer.

1.1.1.3. Stades de l'introduction d'une nouvelle entité pharmaceutique sur le site de Nouasseur

- Phase de conception : évaluation des risques techniques, de l'hygiène, de la sécurité, de l'environnement et la partie réglementaire préalable à la décision d'intégrer une nouvelle entité sur le site.
- Phase de développement : préparation à l'introduction d'une nouvelle entité.
- Phase d'industrialisation : introduction en zone à atmosphère contrôlée (ZAC) de la nouvelle entité pour la production des lots, transfert et validation.

- Phase de production : phase de production et de suivi des premiers lots industriels.

1.1.1.4. Déroulement de la validation

- Matières premières : le statut conforme des matières premières mises en œuvre est vérifié et une copie du bulletin d'analyse est inclus dans le rapport de validation.
- Transfert analytique : réalisé selon le protocole de transfert analytique.
- Evaluation des lots : les lots produits pendant la validation seront évalués et caractérisés selon différents critères :
 - Contrôles en cours de fabrication (IPC) : ces contrôles incluent les contrôles de routine du procédé de fabrication et des contrôles additionnels pour caractériser plus précisément ces lots de validation. Certains de ces contrôles ont un caractère bloquant c'est-à-dire que les résultats d'analyse devront être connus conformes avant d'engager l'étape suivante.
 - Contrôles additionnels du procédé : certains sont susceptibles d'être critiques et bloquants pour les caractéristiques du produit fini, d'autres sont ajoutés pour vérification uniquement.
 - Contrôle du produit fini : consiste à vérifier des paramètres comme : caractères généraux, identification, dosage des PA, essais limites et autres.
- Nettoyage: tous les équipements nécessaires à la fabrication des lots de validation sont nettoyés selon les procédures du site avant et après la validation.

1.1.2. Introduction de nouvelles méthodes d'analyse

Le développement des méthodes d'analyse se fait par la maison-mère (France). Le transfert analytique au laboratoire contrôle qualité SERVIER Maroc se fait en collaboration avec le Laboratoire de Développement Industriel (LDI). L'équipe du LDI réalise les transferts des méthodes analytiques et accompagne le site dans l'évolution de ces méthodes.

Le transfert des méthodes analytiques a pour principal objectif de s'assurer qu'une méthode analytique donnée donnera des résultats suffisamment fiables et reproductibles, compte tenu du but de l'analyse.

L'introduction d'une nouvelle méthode d'analyse sur le site de SERVIER peut accompagner l'introduction d'un nouveau produit dont le but est d'assurer un contrôle adapté au produit (les méthodes disponibles sur le site ne permettent pas l'identification, le dosage ou de réaliser d'autre test sur le produit), ou dont le but est d'améliorer le système de contrôle qualité des produits existants.

1.2. Fabrication commerciale

La fabrication commerciale des spécialités pharmaceutiques sur le site de SERVIER Nouasseur comprend les activités d'approvisionnement en MP et AC, la mise à disposition d'installation et d'équipements, la mise à disposition d'utilités pharmaceutiques (eau, air traité, air comprimé), la fabrication des produits semi-finis, le conditionnement des produits semi-finis en produits finis, le stockage des matières premiers , des articles de conditionnement, des produits semi-finis et des produits finis et la distribution et transport à l'export.

Ces activités sont assurées par les services opérationnels (assurance qualité, logistique, magasin, production et maintenance). La gestion, l'organisation et les responsabilités de ces services sont clairement décrites au niveau des procédures internes du site. L'organigramme du site présente les relations fonctionnelles, organisationnelles et hiérarchiques qui existent entre toutes les personnes.

Lorsqu'un nouveau collaborateur intègre l'équipe de l'un des services opérationnels du site, il reçoit une formation en BPF puis une formation en post et des formations diverses par des prestataires externes ou internes. Les règles d'habillement et d'hygiène pour les personnels sont établies selon les domaines et zones d'activités.

Les locaux sont construits, dans le but d'éliminer les sources potentielles de contamination. Ils sont identifiés et étiquetés conformément à la réglementation.

Les équipements sont codifiés et étiquetés conformément à la réglementation, ils sont qualifiés périodiquement.

Les dossiers de fabrication, contrôle et conditionnement permettent d'attester que les étapes de fabrication et de contrôle sont respectées. Les actes pharmaceutiques réalisés sont tracés au fur et à mesure de leur réalisation.

La production sur le site concerne les formes sèches (les comprimés), selon une succession d'opérations :

- Pesée des MP.
- Mélange des MP : c'est une opération fondamentale dont l'objectif est de rendre aussi homogène que possible un mélange de plusieurs MP (PA et excipients).
- Granulation : la plus utilisée est la granulation humide.
- Séchage : élimination de l'eau utilisée pour le mouillage. Il se fait par apport de chaleur par le LAF.
- Calibrage
- Lubrification
- Compression : Les étapes de compression :
 1. L'alimentation ou remplissage de la chambre
 2. L'arasage
 3. La compression
 4. L'éjection
- L'enrobage
 - La dragéification : consiste à appliquer sur le noyau un sirop de sucre plus ou moins épais, qui par vaporisation du solvant se cristallise et forme une dragée, les noyaux doivent être suffisamment bombés.
 - Le pelliculage : les comprimés sont recouverts d'une fine pellicule. La pellicule est constituée d'agents filmogènes, agents plastifiants des poudres de charge (talc, oxyde de titane ...)
- Conditionnement :
 - Conditionnement primaire : dans le site de Servier Maroc 2 types de conditionnement mise en blister (Alu /PVC ou Alu/Alu) et mise en pilulier.
 - Conditionnement secondaire : Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il contient des informations

importantes sur le produit (DCI, nom de spécialité, prix, forme galénique ...).

Il peut comporter plusieurs conditionnement primaires (blisters/piluliers).

- Conditionnement tertiaire : c'est la dernière étape d'emballage avant l'envoi aux clients.

Exemple de procédé de fabrication des comprimés par granulation humide (Fig. 16)

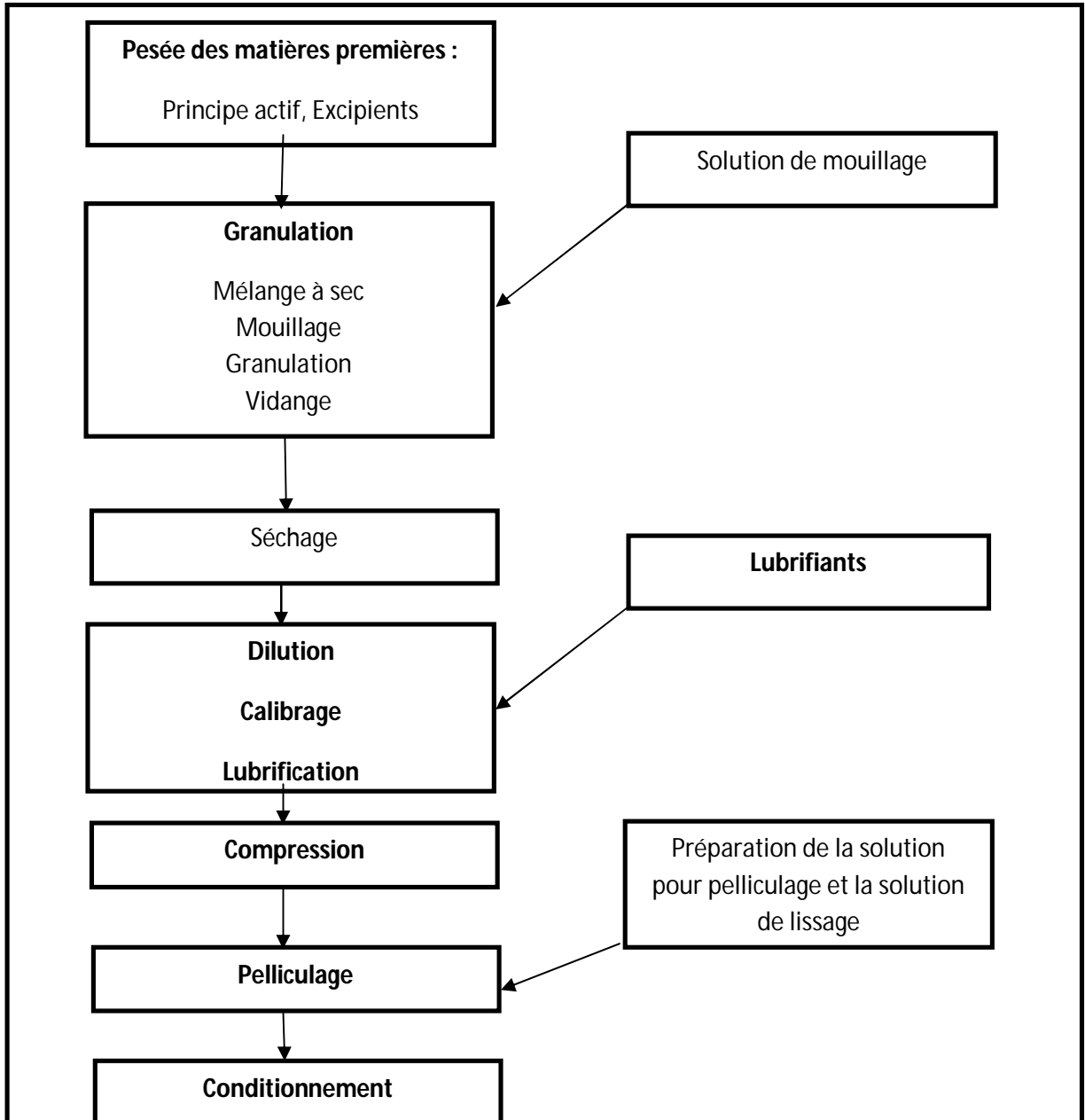


Figure 16 : Exemple de procédé de fabrication des comprimés par granulation humide.

1.3. Arrêt des produits et retour d'information

1.3.1. Rappel et retrait de lot

Rappel de lots

Le rappel de lot est la récupération d'un lot, une partie de lot ou plusieurs lots de spécialité distribués. Le défaut qualité objet d'un rappel de lot peut appartenir à une des 3 catégories :

- Catégorie 1 : défaut potentiellement dangereux et pouvant entraîner un risque sérieux pour la santé ou le décès.
- Catégorie 2 : défaut pouvant causer une maladie ou un mauvais traitement mais qui n'est pas de catégorie 1, le risque médical est réversible.
- Catégorie 3 : défaut n'engendrant pas de risque médical significatif.

Retrait de lots

Le retrait de lot est la récupération, de l'ensemble des lots présents sur le marché, d'une spécialité dont l'autorisation administrative est provisoirement ou définitivement suspendue.

1.3.2. Evaluation continue des produits et retour d'information

Quelle que soit la source de l'information (source interne ou externe), elle est communiquée au pharmacien responsable. L'évaluation des risques associés à l'information doit être réalisée par le pharmacien responsable et le responsable qualité dans les plus brefs délais.

L'information est traitée en réclamation si l'évaluation conclue que l'information est incohérente et qu'aucun risque n'est encouru.

Si l'évolution conclut à l'existence d'un risque de santé publique, le pharmacien responsable convoque la cellule de crise et prend les mesures conservatoires d'urgences.

Après l'émission de l'ordre de rappel par le pharmacien responsable, la diffusion de l'information se fait dans un délai qui ne dépasse pas 24 heures. Le message de rappel de lot doit être envoyé le plus tôt possible par moyens adaptés et selon le cas aux parties concernés (DMP, hôpitaux, officines ...). Le service assurance qualité établit un registre de suivi des rappels et retrait de lot, il est renseigné par le magasin.

1.3.3. Conservation des échantillons

Tous les lots de produits, matières premières et articles de conditionnement sont échantillonnés selon les spécifications définies au niveau des procédures d'échantillonnage. Une partie des échantillons prélevés est conservée au niveau de l'échantillothèque, dont la durée de conservation est la durée de validité du produit plus un an pour les produits finis et matières premières. Pour les articles de conditionnement, leur conservation est de 5 ans, après cette période de conservation les échantillons vont être détruits conformément à la réglementation. Les conditions de température et d'humidité relative au niveau de l'échantillothèque sont contrôlées.

En cas d'arrêt de commercialisation d'un lot ou produit, les échantillons sont retirés pour investigation ou destruction.

1.3.4. Conservation de la documentation

Les documents générés dans chaque service peuvent être :

- Soit classés et conservés de façon permanente dans le service concerné (documentation fournisseurs d'équipements par exemple).
- Soit classés puis transférés pour archivage dans le local d'archives (cahier de route, dossiers de fabrication, de conditionnement et d'analyse, par exemple).

Les documents correspondant à un produit objet de retrait doivent être transférés pour archivage dans le local d'archives.

Pour chaque document, la durée de rétention au local d'archivage avant destruction est précisée au niveau de réglementation interne relatif à l'archivage des documents du site.

2. Acteurs du système qualité pharmaceutique

2.1. Comité de direction

Le comité de direction de Servier Nouasseur est constitué du directeur industriel, le pharmacien responsable, le directeur qualité, le directeur production, le responsable logistique, le responsable contrôle qualité et le responsable maintenance.

Les cadres de direction qualité sont garants de la mise en place du suivi, de l'animation et du maintien d'un système qualité pharmaceutique efficient, adapté à la taille du site afin d'atteindre les objectifs qualités.

Une réunion mensuelle du comité de direction est organisée dans le but de faire le point sur la situation, les résultats et la performance du système qualité en vue de son amélioration continue.

2.2. Directeur qualité

Le directeur qualité s'assure que :

- Les procédures sont mises en place.
- Les investigations (déviations, réclamations, OOS,...) sont conduites conformément aux procédures en place.
- La gestion des changements, la qualification et la validation sont suivies et effectives.
- Les revues périodiques des indicateurs qualité, de la politique qualité et les objectifs sont conduits.

Le directeur qualité est en charge de l'organisation du service assurance qualité. Pour mener à bien toutes les missions du service, le service est organisé de façon à couvrir les « produits » et les « systèmes » (Tab. 5)

Tableau V : Organisation de l'assurance qualité [54].

Assurance qualité produit	Assurance qualité système
<ul style="list-style-type: none"> - Vérification des dossiers de fabrication. - Vérification des dossiers de conditionnement - Vérification des dossiers analytique de contrôle qualité (produits commercialiser, produit transférés, produits en validation) - Vérification des dossiers analytique de contrôle des produits en études de stabilité - Gestion des OOS - Réclamation - Nomenclature produits finis et semi-finis - Spécification des articles de conditionnement, matières premiers et produits finis - Approbation des masters - Approbation des techniques d'analyses - Revue qualité périodique - Gestion des retraits et rappels de lots - Gestion des retours 	<ul style="list-style-type: none"> - Système documentaire - Formation et habilitation du personnel - Hygiène - Qualifications - Analyse de risque - Audite qualité interne et externe - Approbation des procédures - Gestion des CAPA - Gestion des déviations - Sous traitance pharmaceutique - Agrément fournisseurs - Gestion des BAT

2.3. Cadres des services opérationnels

Les responsables des services opérationnels ont pour missions :

- Communiquer les objectifs.
- S'assurer que les procédures sont correctement appliquées.
- Gérer les connaissances dans leur service.
- Revoir et continuellement améliorer le système qualité pharmaceutique.

Les services opérationnels :

- Le service production : effectue la fabrication, le conditionnement des médicaments, et les contrôles en cours de production. Les opérations sont réalisées et validées conformément aux BPF.
- Le laboratoire de contrôle : réalise les différents tests physico-chimiques et microbiologiques des matières premières, produits semi-finis et produits finis, et contrôle des articles de conditionnement et d'environnement de travail conformément à la pharmacopée européenne et aux standards qualités de référence du groupe Servier, et spécifications internes de site.
- Le service logistique : assure les prévisions de production, l'approvisionnement des matières premières, des articles de conditionnement et des produits vrac, la gestion des spécifications et des nomenclatures, la gestion des BAT et des BAG, la gestion et suivi des commandes (fournisseurs et clients), la gestion des magasins et la planification des ordres de fabrication et de conditionnement.
- Le service maintenance : assure la maintenance préventive et curative sur le site pour la production, les utilités et bâtiments.

2.4. Opérateurs et techniciens :

Le système qualité pharmaceutique est basé sur l'engagement de toutes les personnes travaillant directement ou indirectement dans la production des médicaments sur le site. Ils doivent suivre les principes du système qualité pharmaceutique et participer à l'atteinte des objectifs qualités permettant d'assurer que les produits sont fabriqués conformément à l'autorisation de mise sur le marché.

La performance opérationnelle du site est renforcée par la présence d'une organisation de performance. Cette organisation permet de fournir une expertise et un support à tous les services.

L'utilisation des outils de la performance (5S, Lean, six sigmas) permet un support à tous les services et fournit l'expertise nécessaire pour gérer toutes les situations.

3. Outils du Système qualité

Le système qualité pharmaceutique est maintenu et continuellement amélioré grâce à la mise en place de plusieurs outils. Ces outils permettent de tracer les orientations qualité de site, d'évaluer l'état du système qualité et d'assurer une maîtrise des connaissances et des risques.

3.1. Politique qualité

La politique qualité du site s'inscrit dans le cadre de la politique qualité du groupe Servier. Ce dernier a mis à la disposition de l'ensemble des collaborateurs sa politique qualité groupe, depuis la recherche et le développement jusqu'à la production et à la mise à disposition de ses produits au patient. Servier s'engage que toutes ses équipes agissent au quotidien pour assurer la plus haute qualité tout au long du cycle de vie de médicament. Un engagement qui se retrouve dans chaque pays où le groupe est présent et qui doit être en conformité avec les lois et la réglementation en vigueur. Chaque collaborateur doit être engagé pour le progrès thérapeutique au bénéfice des patients.

Au niveau du site Servier Nouasseur, cet engagement à satisfaire les exigences qualité, et à améliorer en permanence/ l'efficacité du système management qualité, fait l'objet d'une déclaration de politique qualité, ceci afin de clarifier à toutes les personnes travaillant sur le site que la qualité doit être obtenue sur le site par l'implication de tous les employés et les encadrants ainsi que de donner des références claires pour tous.

La politique qualité fournit un cadre pour établir et réviser les objectives qualités.

3.2. Objectifs qualité

Des objectifs qualité sont établis annuellement et alignés avec la stratégie de l'entreprise et celle du site. Ces objectifs doivent être mesurables et revus périodiquement.

3.3. Indicateurs qualité

Les indicateurs qualité sont établis, suivis et communiqués régulièrement, permettant d'évaluer le progrès par rapport aux objectifs qualité fixés.

Exemple d'indicateur calculé pour un mois d'activité :

KPI suivi au service assurance qualité produit :

$$\frac{\text{nombre de dossiers "bon de premier coup"}}{\text{nombre de dossiers relus}}$$

Indicateur au service assurance qualité système :

$$\frac{\text{nombre de procédures périmées}}{\text{nombre total de procédures dans ce service}} \%$$

Les indicateurs qualité sont revus par les membres du comité de direction au cours des comités qualité qui ont lieu mensuellement.

3.4. Amélioration continue et CAPA

Pour que les améliorations potentielles soient identifiées, les données d'entrée figurant dans le tableau 6 -7 sont les principaux outils pour ajuster le système qualité pharmaceutique et gérer les produits (Tab 6 – 7).

Tableau VI : Amélioration continue de la performance des procédés et de la qualité [55].

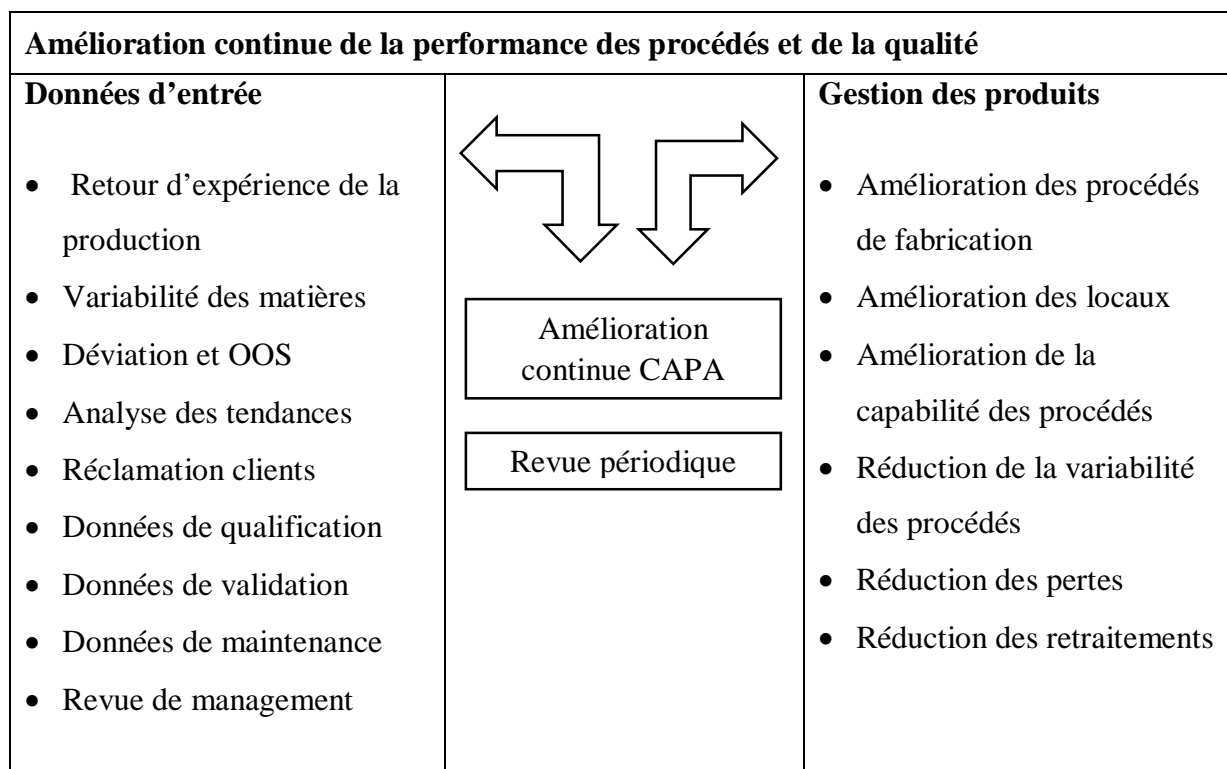
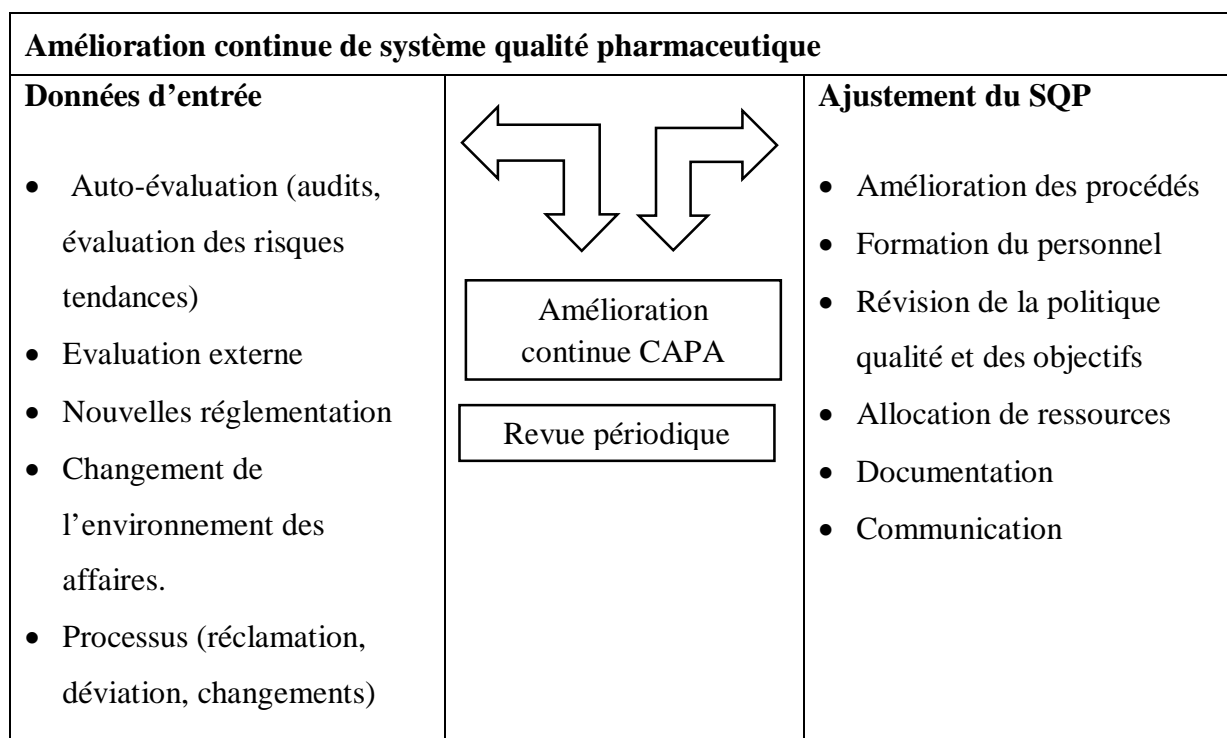


Tableau VII : Amélioration continue de système qualité pharmaceutique [55].



3.5. Gestion des connaissances

La connaissance est une information comprise, assimilée, qui peut aboutir à une action. Les connaissances concernant le produit sont gérées tout au long du cycle de vie de ce dernier.

La gestion des connaissances selon l'ICH 10 est « l'approche systématique permettant d'acquérir, analyser, stocker et diffuser des informations relatives aux produits, aux procédés de fabrication et aux composants ». C'est un facilitateur dans la réalisation des objectifs stratégiques du système qualité pharmaceutique qui sont : assurer la réalisation du produit, établir et maintenir une phase de maîtrise et de faciliter l'amélioration continue.

L'évolution des données scientifiques et l'expérience de production permettent de supporter l'amélioration continue des connaissances acquises à travers :

- Du développement des procédés de production et méthodes d'analyse.
- Des données de qualification et de validation.
- De la gestion des changements.
- Des investigations des CAPA relatifs aux déviations, OOS et réclamations.
- Des résultats des analyses de risques et des revues de management.

La gestion physique et électronique des documents est sous la responsabilité du chef de projet qualité, qui assure la diffusion et la prise de connaissance aux personnes concernées.

3.6. Gestion des risques qualité

La gestion des risques qualité permet une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler les risques potentiels au niveau qualité. Elle permet aussi de faciliter l'amélioration continue de la performance des procédés et de la qualité des produits tout au long du cycle de vie de ces derniers.

L'objectif étant d'identifier l'ensemble des risques et les mesures d'atténuation à mettre en plan d'action puis l'évaluation des risques résiduels et l'acceptation de mise en œuvre du procédé en vue des risques considérés par le comité d'approbation des risques.

La démarche de gestion des risques utilisée est celle présentée au niveau des BPF ORM (Operational Risk Management) (Fig. 17). Les méthodes suivies sont décrites au niveau de l'annexe 1 de la partie III.

Le plan directeur d'analyse de risque, élaboré au début de l'exercice, permet une organisation et orientation par rapport aux gestions de risque à réaliser au cours d'exercice.

3.7. Manuel qualité

Les documents qualité clés relatifs constituent le socle du système qualité pharmaceutique de Servier Maroc.

Ces documents décrivant et formalisant les processus essentiels au maintien et l'amélioration continue de système qualité.

4. Processus du système qualité pharmaceutique

Le système qualité pharmaceutique de Servier Maroc est constitué de plusieurs processus qui sont interdépendants et en interaction continue (Fig. 18).

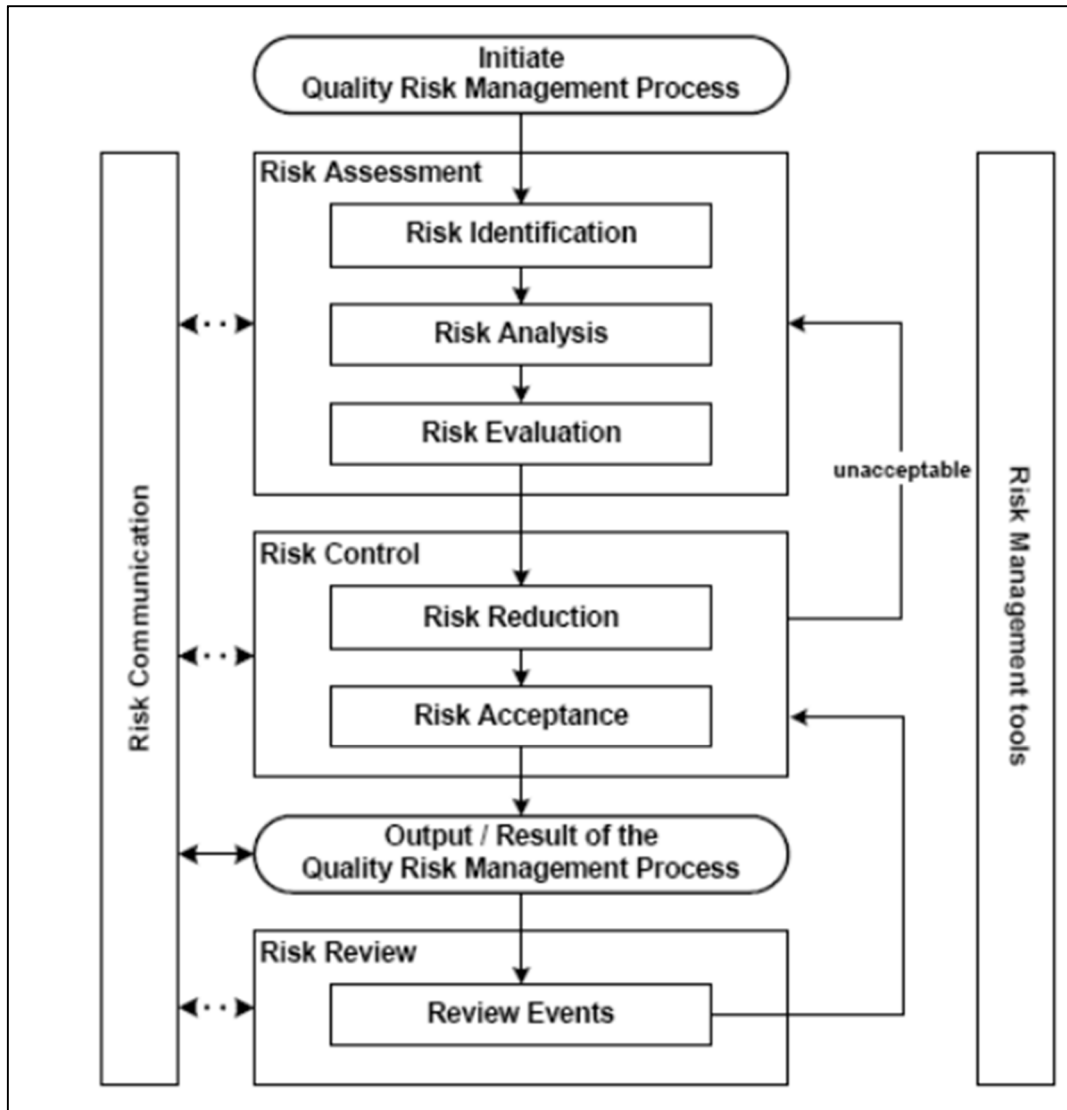


Figure 17 : Processus de gestion des risques qualité (Operational Risk Management).

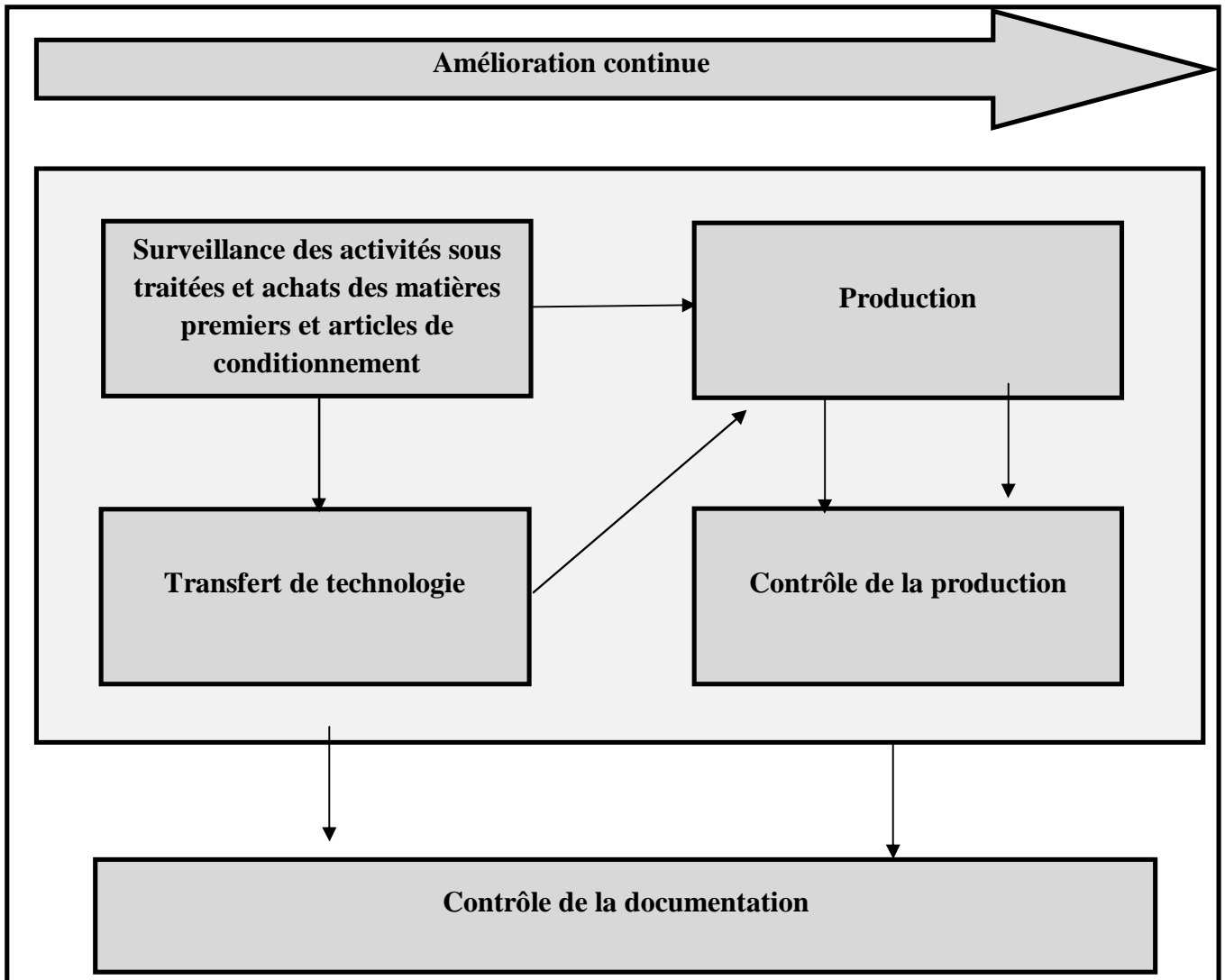


Figure 18 : Les processus de système qualité pharmaceutique [55].

4.1. Amélioration continue Qualité produit et SQP

4.1.1. Analyse de risques

C'est un outil précieux d'amélioration continue de façon proactive, et une étape importante dans le processus de gestion des risques qualité. Il permet d'estimer le risque associé aux dangers préalablement identifié, à travers la quantification de risque suivant sa probabilité de survenue et de sa gravité sur la qualité et aussi la possibilité de le détecter.

4.1.2. Gestion des CAPA

Les plans d'actions pour corriger ou prévenir une situation sont gérés à l'aide des outils informatiques via un logiciel (Quality Management Software – CATSWeb). Ce logiciel présente un véritable outil de travail dynamique et collaboratif en temps réel, il assiste dans la résolution des problèmes. CATSWEB aide à la gestion des audits, des projets, des procédures, du suivi des déviations, des actions correctives et préventives, de la gestion des réclamations, du traitement des réclamations. Les procédures internes de site précisent comment gérer un CAPA sous CATSWEPE.

Un CAPA peut-être généré suite à une déviation, dérogation (déviation planifiée), qualifications et validation, réclamations clients, investigations, résultats hors normes (OOS) ou atypique (OOT), recommandations issues des revues périodiques produits (PQR), recommandations du groupe, audits interne et externe ou tout autre évènement qui nécessite la mise en place d'un CAPA.

4.1.3. Gestion des audits

Les audits qualité (internes et externes) sont réalisés de façon répétée à des intervalles réguliers suivant un programme annuel d'audites qualité.

Le programme annuel d'audits qualité est élaboré par le directeur qualité, et approuvé par le directeur industriel et le pharmacien responsable. La réalisation se fait par le service assurance qualité, ces audits sont réalisés par des équipes d'audite.

A l'issue de l'audit, un rapport est réalisé comprenant les écarts constatés et les actions à réaliser pour corriger ces écarts.

4.1.4. Revue de management

Les revues de management sont des éléments-clés d'amélioration continue. Ils permettent sur une vision élargie, de capitaliser sur la fiabilité des processus sur une période donnée et reflètent la qualité du travail effectué sur le site, des revues des DRF (deviation report format), des réclamations, des modifications (change control), et des risques. Il faut noter que, contrairement à ce que l'on pourrait penser, ces rapports sont rédigés périodiquement par l'assurance qualité afin de contrôler la fréquence de ces opérations et d'analyser de manière détaillée leurs distributions et leurs tendances, aussi les revues qualité produit sont réalisées.

Revue qualité produit

PQR est un processus qui consiste à fournir et organiser une base de données. Ces données seront analysées, afin de mettre en évidence les différentes tendances afin d'examiner la cohérence des produits en ce qui concerne leur qualité. Cette évaluation est effectuée périodiquement et fait l'objet d'un rapport complet sur tous les lots fabriqués annuellement d'un produit.

Il est utilisé comme un outil d'amélioration servant à maîtriser les procédés existants afin de réduire la variabilité et vérifier la répétabilité de ces derniers. Il permet aussi d'adopter les conformités par rapport aux spécifications, une démarche qui permet une gestion plus performante.

Cette revue a pour but d'exploiter statistiquement les résultats obtenus, en vue d'analyser les tendances, ceci permet de revoir les problèmes ponctuels ou récurrents, et aussi conduire aux solutions appropriées en s'appuyant sur l'élaboration des investigations et la mise en place des plans d'action.

4.1.5. Gestion des connaissances

L'amélioration continue nécessite une gestion appropriée des connaissances de l'entreprise par un système d'information bien maîtrisé où les responsabilités de chaque partie sont bien définies et communiquées, et par une surveillance continue des facteurs externes impactant le système qualité.

Le système d'information sur le site est constitué sur un support informatique et sur papier. Un transfert de gestion de certains processus peut avoir lieu de support papier en support informatique après validation de ce dernier sur le nouveau support.

Les facteurs à surveiller par la direction peuvent être : des innovations qui peuvent renforcer le système qualité pharmaceutique, de nouvelles réglementations, des directives ou des problématiques qualité ou des changements de droits de propriété des produits, etc.

4.2. Transfert technologique

Le transfert technologique est un processus important qui permet l'évolution continue du site profitant des innovations technologiques et pharmaceutiques, soit en introduisant de nouveaux produits et méthodes d'analyse sur le site, de développer des procédés de fabrication afin de rester compétitif et performant.

4.3. Documentation

4.3.1. Contrôle de la documentation pharmaceutique

Le système documentaire de Servier Maroc est conçu pour répondre aux exigences BPF :

- Les documents doivent être conçus et préparés par les plus compétents, afin de vérifier qu'ils ne contiennent pas d'erreur, qu'ils sont conformes et cohérents avec les autres documents du système.
- Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour.

Le système de diffusion des documents doit garantir :

- Que la version en vigueur, et uniquement celle en vigueur, est disponible sur le poste de travail.
- Que chaque personne concernée par le document en a pris connaissance.

Tous les documents doivent avoir un format défini.

L'organisation de la documentation (Fig. 19)

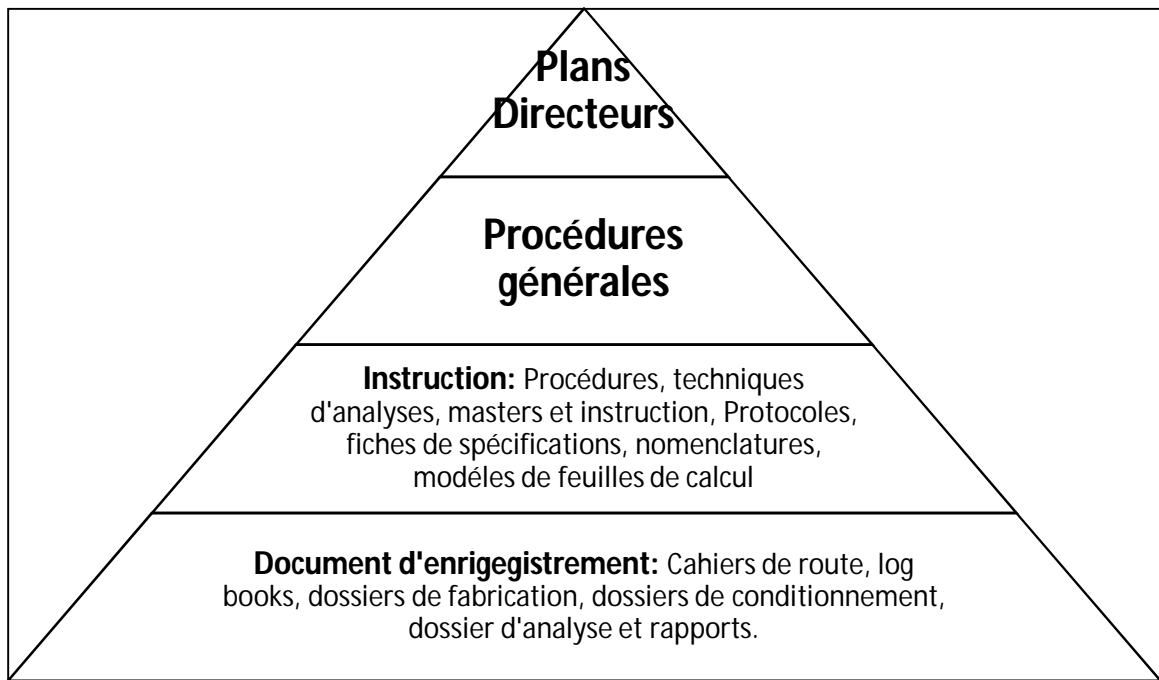


Figure 19 : L'organisation de la documentation [56].

Gestion informatique des documents :

Les fichiers informatiques des documents de sites, à l'exception des documents faisant l'objet de gestion spécifique, sont conservés au niveau des répertoires spécifiques aux documents en vigueur ou document obsolète selon le cas. Ces répertoires sont accessibles à un nombre restreint de personnes.

Le listing de la documentation du site est fait sur un fichier Excel, ce fichier n'est modifiable que par l'assurance qualité, directeur qualité et pharmacien responsable.

4.3.2. Archivage et conservation des documents

Au cours du cycle de vie d'un document, il est conservé dans des points de diffusion précis selon son utilisation. Ces copies gérées sont sous la responsabilité d'interlocuteur qualité de chaque département, les copies originales des versions en vigueur des versions précédentes (n-1) restant classées dans le bureau d'assurance qualité.

Lorsqu'une version d'un document soumis à révision est obsolète :

- L'original de la version n-1 est conservé dans un classeur rangé en assurance qualité consacré aux documents obsolètes.
- Les copies pour diffusion contrôlée de la version n-1 sont détruites sous la responsabilité de l'assurance qualité.

Le local d'archives :

L'accès au local d'archives est tracé et contrôlé par l'assurance qualité, il est limité à une certaine catégorie de personnel. Les documents archivés sont listés, les listes contiennent l'identification du document et son emplacement dans le local.

La destruction des documents dont le délai d'archivage est arrivé à échéance est tracée sur formulaire de demande de destruction, qui fait l'objet d'autorisation du pharmacien responsable.

4.4. Production

4.4.1. Conformité réglementaire en production

La fabrication des spécialités pharmaceutiques au niveau du site de production de Servier Maroc est cadrée par plusieurs textes au vu de la nature des produits fabriqués (médicaments des maladies chroniques et psychotropes), de la clientèle (des sous-traitants nationaux et internationaux comme Steripharma, Biogaran, des grossistes, des pharmacies d'officine et des hôpitaux). Cela implique que la fabrication doit tenir compte de tous ces éléments, la production au niveau du site doit se conformer aux réglementations juridiques et techniques du Maroc et des pays destinataires (France et Afrique d'ouest et central), des AMM disposées auprès des pouvoirs publics de chaque pays et aux exigences des collaborateurs et aux réglementations du groupe Servier.

A titre d'exemple, le programme Matrix de Servier répond aux réglementations mondiales sur la sérialisation et la traçabilité des boîtes des médicaments (la directive européenne 2011/62 dite "Médicaments falsifiés" qui est devenue effective le 9 février 2019 a rendu obligatoire la sérialisation des boîtes pour tous les spécialités pharmaceutiques à prescription commercialiser en union européenne). Matrix est un projet impliquant l'IT,

l'assurance qualité, les lignes de conditionnement, magasin et plateforme de distribution. Dans le cadre de ce projet, Servier Maroc a mis en place la sérialisation, ce qu'a impliqué des changements dans les procédés de conditionnement secondaire, comme elle a nécessité un investissement de 3,5 millions de dirhams.

4.4.2. Prévention des contaminations croisées

La prévention des contaminations croisées passe par la mise en place des procédures et règles d'hygiène et d'étiquetage, de nettoyage et de vide de ligne surtout pour les produits qui présentent des risques particuliers. Aussi il faut que les locaux soient construits de manière à respecter le flux de matières et les systèmes techniques mis en place pour diminuer les contaminations (CTA).

Vide de ligne :

- Consiste à éliminer de la zone de travail (ligne) tout ce qui est en relation avec le lot précédent sur la ligne de fabrication (sortir les déchets, nettoyer le local, changé l'étiquetage,...). Sur le site on a soit un vide de ligne, vide de box et nettoyage complet ou vide de ligne, vide de box partiel selon le cas.

Le nettoyage :

- Le nettoyage est l'opération qui conduit à obtenir une surface ne comprenant pas de contamination particulière (par autres produits ou particules) ou microbiologique, il fait l'objet d'une validation. La validation de nettoyage est une démarche pour démontrer scientifiquement et de manière documentée que les différentes étapes d'un procédé de nettoyage conduisent à obtenir des résultats satisfaisants de point de vu physicochimique et microbiologique.

- Le nettoyage des équipements de production, les prélèvements, les analyses et la rédaction des documents relatifs à la validation sont à la charge du laboratoire.
- Avant démarrage de l'utilisation d'un box, le technicien/opérateur doit vérifier le nettoyage ainsi que la traçabilité du nettoyage sur la fiche d'identification du box.

Le différentiel de pression (ΔP) :

- Chaque opérateur de fabrication ou conditionnement ou chaque technicien de laboratoire est tenu de contrôler le différentiel de pression de box dans lequel il entre pour effectuer une opération. Un relevé journalier exhaustif de tous les différentiels de pression est effectué le matin au moment de démarrage de l'activité.

- Le ΔP au niveau des box est négatif pour que la poudre reste au niveau des box et ne contamine pas d'autre site par soufflage. Sa valeur est mesurée en permanence par des manomètres numériques ou à liquide.

- Le respect de la fermeture des portes des box est fondamental pour prévenir la contamination croisée.

4.4.3. Gestion des déviations

Déviations

Une déviation est un écart par rapport à une procédure, à une norme, spécification ou réglementation. Elle peut être soit mineure (pas d'impact sur la qualité produit ou impact faible sur la conformité aux exigences) ou majeure (impact sur la qualité du produit, sécurité du patient, conformité aux exigences réglementaire ou économique). Elle doit être déclarée immédiatement, avec traçabilité, au responsable du service concerné et à l'assurance qualité pour investiguer en suite sur son origine et d'émettre un plan d'action si nécessaire. Les étapes de gestion des déviations sont réalisées à l'aide d'outil informatique (CATWEB*).

Dérogation (déviations planifiées)

La dérogation est faite à titre exceptionnel et de manière préalable à la réalisation d'une action en dehors d'une règle établie (procédure, instruction, règles BPF en vigueur), suite à une demande de forme spéciale dite FDD (fiche de demande de dérogation), initiée par le responsable du service concerné, après qu'il soit sûr de l'impossibilité de réaliser l'action concernée en appliquant les règles établies. Une dérogation ne peut en aucun cas avoir lieu sans l'approbation du directeur qualité, validation du directeur industriel et l'accord du pharmacien responsable.

Exemple : l'utilisation d'une matière première avant analyse pour des raisons de retard d'approvisionnement, retard d'analyse.

4.4.4. Technique de contrôle en cour de la production pharmaceutique

Plusieurs contrôles sont effectués sur le produit en cours de fabrication IPC (In Process Control) en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus de fabrication. Ils sont rétablis par les techniciens de fabrication dans un laboratoire dédié en production. Il y a aussi des contrôles par le laboratoire de contrôle qualité pour libérer les matières primaires afin de démarrer la fabrication ou des contrôles des produits finis ou semi-finis.

Les contrôles en cours de fabrication sont des contrôles galéniques pour déterminer un certain aspect critique de fabrication (séchage, granulation, compression).

4.4.5. Gestion des changements en production

Les changements touchant les procédés de fabrication, équipements, matières premiers, articles de conditionnement primaires, ou tout changement nécessitant l'approbation, soumission ou amendement réglementaire, qui se déroule en service de production fait l'objet de gestion de changement (change control).

La mise en place d'un changement :

Les changements qui ont un impact potentiel sur la qualité font l'objet d'une demande de changement, le formulaire de demande permet de tracer les différentes étapes qui permettent de maîtriser ce dernier.

La demande est évaluée par le service impacté, le responsable du service évalue tous les impacts du changement dans sa zone et pré-approuve ou refuse le changement.

Une évaluation de l'impact et la préparation du plan d'action est réalisé par un responsable du changement du service le plus impacté.

Une approbation de l'assurance qualité est nécessaire avant l'implantation du plan d'action.

L'autorisation du changement est donnée lorsque toutes les actions bloquantes sont clôturées, le changement peut alors être appliqué.

Clôture de changement

4.4.6. Gestion des connaissances relatives aux activités de production

La production des produits pharmaceutiques sur le site bénéficie des progrès scientifiques et techniques, développés et transférés sur le site sous forme de masters de fabrication, de procédures, d'instructions et de formations dans le but d'acquérir le savoir suffisant et de gérer une production continue et de qualité. En suivant ces masters de fabrication pour chaque produit et les instructions spécifiques aux manipulations de chaque box de production, ces connaissances sont préservées par les services de production et d'assurance qualité (dossier de lot édité avant utilisation sous la responsabilité de l'assurance qualité).

La connaissance des procédés de fabrication est développée continuellement en exploitant les données acquises suite aux investigations sur les écarts relevés au cours de la production, des résultats des analyses des risques des revues de la direction.

4.5. Contrôle de production

4.5.1. Audits internes

Les audits qualité internes sont réalisés de façon répétée à des intervalles réguliers suivant un programme annuel d'audites qualité interne.

Le directeur qualité élabore au début de l'exercice le programme annuel d'audits qualité internes qui seront approuvés par le directeur industriel et le pharmacien responsable. La réalisation de programme est sous la responsabilité du directeur qualité qui peut déléguer sa participation aux chefs de projet assurance qualité, mais le suivi et la clôture du programme reste toujours sous la responsabilité du directeur qualité.

Les audits internes sont effectués par une équipe d'audit (leader et co-leader) pour contrôler la mise en œuvre et le respect des référentiels en vigueur et proposer des mesures correctives nécessaires.

A l'issue de l'audit, un rapport est réalisé comprenant les écarts constatés et les actions à réaliser pour corriger ces écarts.

4.5.2. Validation

La validation est une méthode d'assurance qualité et une composante importante des BPF. Elle est définie dans les guides des BPF « Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés ». La validation consiste donc à vérifier qu'une opération menée selon une procédure conduit au résultat attendu.

La validation des procédés de fabrication sur le site de Servier Maroc s'effectue en accord avec le plan directeur de validation des procédés de fabrication de site, sur trois lots industriels (lots consécutifs).

4.5.3. Contrôles en cours de fabrication

Ils sont effectués en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus de fabrication, nous distinguons :

Les contrôles effectués sur le granulé :

- Perte à la dessiccation à l'aide d'une balance Infra rouge.
- Analyse granulométrique : permet de déterminer la distribution granulométrique du granulé.

Les contrôles effectués sur les comprimés :

- Perte à la dessiccation (%)
- Masse moyenne des comprimés nus (mg)
- Epaisseur (mm)
- Dureté (N)
- Masse moyenne des comprimés pelliculés (mg)
- Temps de désagrégation (min).

4.5.4. Contrôles produit fini

Prélèvement :

- Dès l'entrée du lot du produit fini au magasin de stockage, des prélèvements d'échantillon sont effectués, une partie est destinée au contrôle et une autre est conservée dans l'échantillothèque.

Contrôle proprement dit :

- Le contrôle de chaque produit fini se réalise selon son dossier d'enregistrement. Il consiste à vérifier, la plupart du temps les paramètres suivants :

Caractères généraux :

- Caractères organoleptiques : aspect, couleur, odeur ...
- Solubilité, pH...
- Caractères physiques : masse moyenne, uniformité de masse, dureté, ...

Identification :

- Méthodes chimiques : volumétrie, potentiométrie ...
- Méthodes spectrales : absorption en UV-visible
- Méthodes chromatographiques : HPLC, CPG, CCM...

Dosage des principes actifs :

- Méthodes chimiques : volumétrie, potentiométrie ...
- Méthodes spectrales : absorption en UV-visible
- Méthodes chromatographiques : HPLC, CPG, CCM...

Essais limites :

- Microdosage de l'eau par la méthode de KarlFisher
- Recherche de métaux lourds.
- Recherche de produits de dégradation...

Autres :

- Test de dissolution.
- Temps de désagrégation.
- Etanchéité ...

II.4.5.5. Gestion des changements des contrôles qualité

Les changements touchant les techniques d'analyse ou tout changement nécessitent l'approbation, la soumission ou l'amendement réglementaire.

La mise en place d'un changement :

- Les changements qui ont un impact potentiel sur la qualité font l'objet de d'une demande de changement, le formulaire de demande permet de tracer les différentes étapes qui permettent de maîtriser le changement.
- La demande est évaluée par le service impacté, le responsable du service évalue tous les impacts du changement dans sa zone et pré-approuve ou refuse le changement.
- Une évaluation de l'impact et préparation du plan d'action sont réalisés par une responsable du changement du service le plus impacté.
- Une approbation de l'assurance qualité est nécessaire avant l'implantation du plan d'action.
- L'autorisation du changement est donnée lorsque toutes les actions bloquantes sont clôturées, le changement peut être appliqué.
- Clôture du changement.

4.5.5. Conformité réglementaire des contrôles qualité

Les analyses effectués sur les produits finis, semi-finis et matières premières se font selon les procédures internes conformément à la pharmacopée européenne (la dernière version), une gestion de pharmacopée pour suivre et détecter les modifications est réalisée au niveau du laboratoire contrôle qualité.

4.6. Gestion des activités sous traitées

4.6.1. Agrément des fournisseurs

Les activités de contrôle de la production (audits, validation...) se font selon les exigences BPF et des règlements internes et des recommandations du groupe Servier et à ce qui figure au niveau des dossiers d'enregistrements des produits.

Tout fournisseur-fabricant de tous les articles (excipients, PA, articles de conditionnement) utilisés dans le processus de production des spécialités pharmaceutiques doit être agréé. L'agrément d'un nouveau fournisseur passe par plusieurs étapes et accompagné par des processus (change contrôle, CAPA),

Le facteur déclenchant pour l'agrément d'un nouveau fournisseur peut être l'utilisation d'un nouveau article jamais utilisé sur le site, la recherche d'un autre fabricant-fournisseur ou même le changement du site de fabrication de l'article. Après la sélection du fournisseur fabricant, plusieurs documents sont demandés par le responsable logistique de Servier (conformité produit, certificats qualité iso, documents sécurité...), un échantillon peut être demandé pour l'analyse et vérification par rapport aux spécifications. Un audit d'agrément est réalisé et un suivi de 1^{er} commande,... . Ces mesures permettant de prendre une décision finale concernant un couple d'article / fournisseur-fabriquant.

La réévaluation d'agrément se fait suite à une analyse de risque (en tenant compte des données relatives à chaque couple article/fournisseurs-fabriquant). Les résultats conduisent à un plan d'action qui peut être la recherche d'un nouveau couple d'article/ fournisseur-fabricant, retrait d'agrément ou réalisation d'autres audits, etc.

4.6.2. Agrément qualité

Les agréments qualité sont conclu afin de permettre à un organisme externe spécialisé dans la qualité industrielle d'apporter son savoir et contribuer à l'amélioration de la qualité sur le site à travers des formations des personelles, consulting, certification, etc.

4.6.3. Audits externes

Les audits qualité externe sont réalisés de façon répétée à des intervalles réguliers suivant un programme annuel d'audit qualité externe. Ils sont soit des audits de sous-traitants de fabrication et/ou d'analyse, des audits fournisseurs de matière première et d'articles de conditionnement ou des audits de prestations pharmaceutiques.

Le directeur qualité élabore au début de l'exercice le programme annuel d'audit externe qu'est approuvé par le directeur industriel et le pharmacien responsable. La réalisation et le suivi du programme se fait par le chef de projet assurance qualité.

Les audits externes sont effectués par une équipe d'audit (leader, co-leader et invité) pour évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé, d'évaluer le système qualité du fabricant de matières premières et articles de conditionnement.

A l'issue de l'audit, un rapport est réalisé par un chef projet qualité comprenant les écarts constatés et par proposition et selon les résultats de l'audit, le directeur qualité établit une déclaration de conformité.



Conclusion

L'industrie pharmaceutique reste un secteur en pleine mutations grâce aux innovations technologiques et aux progrès thérapeutiques, malgré les défis imposés par le macro-environnement. Pour cela les établissements pharmaceutiques industriels doivent adopter des systèmes de management de la qualité qui leur conviennent (système qualité pharmaceutique), non seulement pour être conforme aux exigences réglementaires mais également pour s'améliorer continuellement et assurer la qualité de leurs produits.

En industrie pharmaceutique la présence d'un système de qualité pharmaceutique est un élément indispensable qui permet de gérer de manière adéquate les interactions entre les éléments d'entrée, arriver aux objectifs qualité tracés, aligner à l'engagement de la direction. Ce système qu'est bien détaillé au niveau de la qualité de l'entreprise.

Servier est le premier groupe indépendant français, son filiale au Maroc dispose d'une unité de fabrication des formes sèches depuis 2003. Son système qualité a évolué au fil des années en profitant de l'expérience et de l'aide de groupe. Le système qualité est influencé par la taille, l'organisation et la nature d'activité. Les responsabilités des acteurs du système qualité sont engagées afin d'orienter les objectifs qualité et d'assurer l'amélioration continue.



Résumés

RESUME

Titre : Le système de management qualité en industrie pharmaceutique : cas d'un établissement pharmaceutique industriel marocain.

Auteur : CHKIRIDA BRAHIM

Directeur de thèse : Professeur LAATIRIS ABDELKADER

Mots-clés : assurance qualité, bonnes pratiques de fabrication, ICH Q10, industrie pharmaceutique, qualité, système qualité pharmaceutique.

L'industrie pharmaceutique occupe une place primordiale dans le système de santé marocain. Elle joue un rôle socio-économique important. Pour qu'un laboratoire pharmaceutique puisse exercer ses différentes activités de manière performante et en conformité avec les normes et exigences du domaine, il doit se doter d'un système de management de la qualité. La présence de ce système est nécessaire pour diriger avec succès une entreprise. Pour l'industrie pharmaceutique les guides des bonnes pratiques de fabrication et de l'ICH Q10, ont imposé plusieurs règles à respecter concernant le système qualité pharmaceutique.

Ce travail présente les domaines d'application du système qualité pharmaceutique d'un laboratoire pharmaceutique marocain, les acteurs qui le dirigent, les outils utilisés pour le maintien et l'amélioration contenue et les processus qui le constituent.

ABSTRACT

Title: The quality management system in the pharmaceutical industry : the case of a Moroccan industrial pharmaceutical establishment.

Author: CHKIRIDA BRAHIM

Director of the thesis: Professor LAATIRIS ABDELKADER

Keywords: good manufacturing practices, ICH Q10, pharmaceutical industry, pharmaceutical quality system, quality, quality assurance.

The pharmaceutical industry occupies an essential place in the Moroccan health system, it plays an important socio-economic role. In order for a pharmaceutical laboratory to carry out its various activities efficiently and in compliance with the standards and requirements of the field, it must have a quality management system. The presence of this system is necessary to run a company successfully. For the pharmaceutical industry, the Good Manufacturing Practices and ICH Q10 guides have imposed several rules to be respected concerning the pharmaceutical quality system.

This work presents the fields of application of pharmaceutical quality system of a Moroccan pharmaceutical laboratory, the actors who manage it, the tools used for the maintenance and continuous improvement and the processes that constitute it.

ملخص

العنوان : نظام إدارة الجودة في صناعة الأدوية : حالة مؤسسة صيدلانية مغربية.

المؤلف : ابراهيم الشكريدا

مدير الأطروحة : الاستاذ عبد القادر العتيريس

الكلمات الأساسية : صناعة الأدوية ، نظام الجودة الصيدلانية ، الجودة ، ممارسات التصنيع

الجيدة، ضمان الجودة ، *ICH.Q10*

تحتل صناعة الأدوية مكانة أساسية في النظام الصحي المغربي، كما تلعب دورًا اجتماعيًا واقتصاديًا هامًا. لكي يقوم مختبر صيدلاني بالقيام بأنشطته المختلفة بكفاءة ووفقًا لمعايير ومتطلبات المجال، يجب أن يكون لديه نظام إدارة الجودة. إن وجود هذا النظام ضروري لإدارة شركات بنجاح. بالنسبة لصناعة المنتجات الصيدلانية، فرض دليل ممارسات التصنيع الجيدة و *ICH Q10* عدة قواعد يجب احترامها فيما يتعلق بنظام الجودة الصيدلانية.

يعرض هذا العمل مجالات تطبيق نظام الجودة الصيدلانية لمختبر صيدلاني مغربي، والجهات الفاعلة التي تديره، الأدوات المستخدمة لصيانة المحتوى وتحسينه والعمليات التي يتكون منها هذا النظام.



Bibliographie

- [1]. Guide des Bonnes pratique de fabrication. ANSM
- [2]. Marché mondial [En ligne]. Les entreprises de médicament (LEEM). [Consulté le 20/07/2019]. Disponible sur : <https://www.leem.org/marche-mondial>
- [3]. Lipsky M, Sharp L. From idea to market: the drug approval process. The Journal of the American Board of Family Practice 2001 ; 14 suppl 5 : 362-367
- [4]. Cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques [En ligne]. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANAM). [Consulté le 22/07/2019]. Disponible sur : <https://www.anm.sante.fr/Mediatheque/Images/Dossiers-thematiques/Medicaments-generiques/Cycle-de-vie-administratif-des-medicaments-princeps-et-generiques>
- [5]. Les normes ISO 9000
- [6]. Nhaili H, Taoufik J. La législation sur l'industrie pharmaceutique au Maroc durant le Protectorat français 1912-1956. Revue d'histoire de la pharmacie, 102e année ; N. 386 ; 2015 ; 237-254.
- [7]. Dahir n° 1-59-367 du 21 chaabane 1379 (19 février 1960) portant réglementation de l'exercice des professions de médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, herboriste et sage-femme
- [8]. Historique du secteur[En ligne]. l'Association Marocaine de l'Industrie Pharmaceutique (AMIP). [Consulté le 20/06/2019]. Disponible sur : <http://www.amip.ma/fr/historique-du-secteur/>
- [9]. Secteurs : pharmacie [En ligne]. Ministère de l'Industrie de l'investissement, du Commerce et de l'Economie Numérique [Consulté le 22/06/2019]. Disponible sur : <http://www.mcinet.gov.ma/fr/content/pharmacie>
- [10]. Wadie E. Marché pharmaceutique : une croissance en vue parmi les plus faibles en Afrique. Leseco.ma .Publication : 20 avril 2017 disponible sur : <https://www.leseco.ma/economie/56667-marche-pharmaceutique-une-croissance-en-vue-parmi-les-plus-faibles-en-afrique.html>
- [11]. Indicateurs sociaux du Maroc 2018. HAUT-COMMISSARIAT AU PLAN .Édition 2018.

- [12]. Dahir n° 1-02-296 du 25 regeb 1423 (3 octobre 2002) portant promulgation de la loi n° 65-00 portant code de la couverture médicale de base.
- [13]. Horloge de la population [En ligne]. L'observatoire de la couverture médicale de base. [Consulté le 24/06/2019]. Disponible sur : <http://ocmb.anam.ma/fr>
- [14]. Décret n° 2-00-411 du 19 rabii I 1421 (22 juin 2000) portant institution d'un visa sanitaire pour l'importation des spécialités pharmaceutiques et des matières premières actives destinées exclusivement un usage pharmaceutique.
- [15]. Zaoui, S., Hakkou, F., & Filali, H. Le médicament générique au Maroc : enquête auprès des médecins. *Thérapie* 2011; 66 suppl 6 : 499–506.
- [16]. Dahir n° 1-06-151 du 30 choual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie
- [17]. Décret n° 2-14-841 du 19 choual 1436 (5 aout 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain
- [18]. Etude sur la concurrentiabilité du secteur de l'industrie pharmaceutique. conseil-concurrence. Rapport de synthèse de 2010.
- [19]. Décret n° 2-14-316 modifiant et complétant le décret n°2-00-368 pris pour l'application de la loi n°17-97 telle que modifiée et complétée par les lois 23-13 et 31-05
- [20]. Arrêté du ministre de la santé publique n° 465-69 (du 18 septembre 1969) fixant, en vue de leur homologation, 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 devant être constitué par les fabricants.
- [21]. Décret n° 2-13-852 du 15 safar 1435 (18 décembre 2013) relatif aux conditions et aux modalités de fixation du prix public de vente des médicaments fabriqués localement ou importés
- [22]. Circulaire n° 140 DMP/00 du 11 septembre 2012 rappelant les modalités réglementaires sur les stocks de sécurité des médicaments
- [23]. Arrêté ministère de la santé N°263-02 relative au Stock sécurité médicaments

- [24]. Décret n° 2-07-1064 du 5 rejev 1429 (9 juillet 2008) relatif à l'exercice de la pharmacie, à la création et à l'ouverture des officines et des établissements pharmaceutiques.
- [25]. GHOUT T. Maitrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle. Thèse de pharmacie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Toulouse III Paul Sabatier, 2015, n°2060. P 66.
- [26]. Organigramme[En ligne]. Zenithpharma. [Consulté le 16/07/2019]. Disponible sur : <http://www.zenithpharma.ma/organigramme.php>
- [27]. Décret n° 1-59-367 du 21 chaabane 1379 (19 février 1960) portant la réglementation de l'exercice des professions de médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, herboriste et sage-femme.
- [28]. Suivi du secteur & inspection de la pharmacie [En ligne]. Direction de Médicament et de la Pharmacie. [Consulté le 18/07/2019]. Disponible sur : <http://dmp.sante.gov.ma/suivi-inspection>
- [29]. **Soufiane N. Impact de la responsabilité sociale de l'entreprise sur la qualité de ses produits. Colloque Management de la Qualité 2ème édition 2019 ; p 26-27**
- [30]. La Qualité [En ligne]. Axess-qualité. [Consulté le 07.08.2019]. Disponible sur : <http://www.axess-qualite.fr/qualite.html>
- [31]. **Samuel M. L'apport de la théorie des parties prenantes au management stratégique : une synthèse de la littérature. Xième Conférence de l'Association Internationale de Management Stratégique 2001**
- [32]. Zakaria A. La gestion des modifications dans l'industrie pharmaceutique. Thèse de pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, 2017, n°58, p 104.
- [33]. Zahia B. L'impact de la démarche qualité sur la performance des entreprises industrielles Algériennes Cas de: ENIEM et Condor Electronics. Thèse pour l'obtention du doctorat en sciences commerciales, Faculté des sciences économiques, commerciales et des sciences de gestion, Université Mouloud Mammeri de Tizi-ouzou, 2019, p 295.

- [34]. Tolila S. Amélioration du système qualité pharmaceutique opérationnel. Thèse de pharmacie, Faculté de pharmacie de marseille, Université d'Aix-Marseille, 2018, p 98.
- [35]. Laurent B. La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ?. Thèse de Pharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Lorraine, 2016, p 88.
- [36]. Association Française Edwards Deming. [Consulté le 20.08.2019]. <http://www.fr-deming.org/BioShewhart.html>
- [37]. Commu V. Assurance et management de la qualité en EFR. Revue Des Maladies Respiratoires 2007 ; 24 suppl 8 : 1025–1034
- [38]. ISO 9001 v2015 : 7 principes de management de la qualité [En ligne]. CERTIFICATION QSE [Consulté le 23.08.2019] .Disponible sur : <https://www.certification-qse.com/iso-9001-v2015-7-principes-de-management-de-qualite/>
- [39]. Le management de la qualité [En ligne]. Mémoire online [Consulté le 24.08.2019]. Disponible sur : <https://www.memoireonline.com/03/09/2020/m-Le-management-de-la-qualite-une-necessite-pour-les-entreprises-burkinabe.html>
- [40]. [40]. les cinq pourquoi [En ligne]. IDELOG [Consulté le: 09/09/2019]. Disponible sur: <http://idelog.fr/definition/lescinq-pourquoi/>
- [41]. Catherine S. La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique. Thèse de Pharmacie, U.F.R. de médecine et de pharmacie de rouen 2012, p 60.
- [42]. Z K Wani et al. Common Mistakes in Running PDCA: A Survey on University Student PDCA Projects. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 2019
- [43]. Lodgaard E, Gamme I et Aasland K E. Success factors for PDCA as continuous improvement method in product development. IFIP International Conference on Advances in Production Management Systems 2012; pp 645-652
- [44]. Charlotte T. Amélioration continue en industrie pharmaceutique: le processus de gestion des actions correctives et préventives soutenu par les systèmes informatisés. Thèse de pharmacie, UFR de pharmacie de grenoble, Université Grenoble Alpes, 2017, p 118.

- [45]. La maîtrise statistique des procédés (SPC / MSP) [En ligne].Comment progresser. [Consulté le 18.09.2019]. Disponible sur : <http://www.commentprogresser.com/msp.html>
- [46]. AIT-AHMED H, Essai d'analyse de l'impact du système de management de la qualité sur la performance des entreprises ; Cas de Général Emballage et UFMATP. Faculté des Sciences Economiques Commerciales et des Sciences de Gestion, Université Abderrahmane Mira de Bejaïa, 2015, p 106.
- [47]. Processus de certification [En ligne]. tout sur ISO 9001 [Consulté le 23.09.2019].Disponible sur : <http://www.certification-iso-9001.fr/tout-sur-la-certification/le-processus-de-certification/>
- [48]. Pascal R, Mathieu W. LES FONDEMENTS DE LA QUALITE, 2007
- [49]. Mohammed A. Les bonnes pratiques de fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique marocaine : le Dossier de lot et la procédure de libération de lot. Thèse de pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, 2013, n°14, p 139
- [50]. About ICH [En ligne]. The International Council for Harmonisation (ICH). [Consulté le: 20/09/2019] Disponible sur: <https://www.ich.org/page/mission>
- [51]. ICH Q10 «Système qualité pharmaceutique ». ANSM
- [52]. Quality Management system (QMS) [En ligne]. Pharmaceutical guideline. [Consulté le: 20/09/2019] Disponible sur: <https://www.pharmaguideline.com/2016/10/quality-management-system-qms.html#gsc.tab=0>
- [53]. Quality Manual and Quality Policy [En ligne]. Pharmaceutical guideline. [Consulté le: 20/09/2019] Disponible sur: <https://www.pharmaguideline.com/2019/02/quality-manual-and-quality-policy.html#gsc.tab=0>
- [54]. SERVIER MAROC. direction industrielle .SOP “organisation et gestion de l'assurance qualité” (GN004) Ouahid El GHIOUEJ
- [55]. SERVIER MAROC. direction industrielle.SOP “Système qualité pharmaceutique” (GN015). 2019. Ouahid El GHIOUEJ
- [56]. SERVIER MAROC. direction industrielle. SOP “ Gestion de la documentation” (GN002). 2019. Rahma HAMAMA

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجمل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 66

سنة : 2020

نظام إدارة الجودة في صناعة الأدوية حالة مؤسسة صيدلانية مغربية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد ابراهيم الشكريدا

المزاد في 28 يناير 1994 بزاكورة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : صناعة الأدوية؛ نظام الجودة الصيدلانية؛ الجودة؛ ممارسات التصنيع

الجيدة؛ ICH Q10

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد جواد الحارتي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

مشرف

السيد عبد القادر لعثيريس

أستاذ في الصيدلة الغالبية

عضو

السيد محمد أولاد بويحيا الإدريسي

أستاذ في الكيمياء العضوية