

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 51

GESTION DU RISQUE EN INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

Mme. Rajae CHGHAF

*Née le 28 Octobre 1990 à Fès*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : ICHQ9 – Risque qualité – AMDEC – Industrie pharmaceutique.

JURY

<b>Mr. A. BOUKLOUZ</b> Professeur des Applications Pharmaceutiques		PRESIDENT
<b>Mr. Y. CHERRAH</b> Professeur de Pharmacologie		RAPPORTEUR
<b>Mr. Y. RAHALI</b> Professeur Agrégé de Pharmacie Galénique	}	JUGES
<b>Mr. M. BOUATIA</b> Professeur Agrégé de Chimie Analytique		
<b>Mr. M. AKIOUD</b> Responsable de Management Qualité		MEMBRE ASSOCIE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



## UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### **DOYENS HONORAIRES :**

<b>1962 – 1969</b>	<b>: Professeur Abdelmalek FARAJ</b>
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 :**

<b>Doyen</b>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</b>	Professeur Mohammed AHALLAT
<b>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</b>	Professeur Taoufiq DAKKA
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</b>	Professeur Jamal TAOUFIK
<b>Secrétaire Général</b>	: Mr. El Hassane AHALLAT

#### **1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS**

##### **PROFESSEURS :**

###### **Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

###### **Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

###### **Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

###### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

###### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALIM Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

###### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali	Radiologie
---------------	------------

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya

Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie

Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*

Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation

Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
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. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
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 El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Saïd  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
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. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*

Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOURIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

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

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie

*(mise en disponibilité)*

Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
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. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUMI Sarra

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
------------------------	---------------

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 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. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 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

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSghIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### 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. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le*

*Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





*Dédicaces*

*Toutes les paroles, toutes les expressions  
ne sauraient trouver  
les mots qu'il faut...*

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

*Aussi, c'est tout simplement que*

*Je dédie cette thèse à ...*

*A Allah*

*Tout puissant*

*Le miséricordieux*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et votre bonne orientation*

*A mon très cher et adorable père,*

*CHGHAF Abdellah*

*Quoi que je puisse dire, je ne saurai exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne, pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.*

*C'est à travers tes encouragements que j'ai optée pour cette noble profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi en étant la fille que tu as voulu que je sois.*

*Saches que je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois.*

*Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle.*

*Qu'ALLAH tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie, pour que tu demeures le flambeau*

*Illuminant mon chemin.*

## *A ma très chère mère, RAIS Ouafae*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*

*Qu'ALLAH, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur pour que tu demeures la flamme qui allume mon bonheur.*

*Mes chères parents Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir, pour votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience... je vous aime*

*A mon mari BENKHALED Aazelarab*

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement  
et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse  
et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.*

*Cher mari j'aimerais bien que tu trouve dans ce travail l'expression  
de mes sentiments les plus sincères car grâce à ton aide  
et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...*

*Que Dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.*

*J'oublierais pas de remercier toute la petite famille BENKHALED,  
et mes beaux parents que j'aime beaucoup.*

### *A mes chers frères*

*CHGHAF Mohemmad et sa femme Hind ,  
Yassine et sa femme Zineb et leurs ange Ziyad et à Mon Frère Mohcine,  
vous étiez à ma compagnie depuis mes études les plus première,  
vous m'avez toujours aider par vos encouragement,  
vos soutient et votre aide pratique.  
J'avoue vraiment que si je suis arrivée à être là c'est grâce  
à vous, et à votre amour.*

### *A ma petite et adorable sœur Hiba*

#### *A ma grand-mère*

*La tendresse, la bonté et la pureté d'âme  
sont les mots qui vous décrivent le mieux.  
Je tiens par ce travail à vous exprimer toute  
mon affection ainsi que mon profond respect.  
Puisse dieu le tout puissant te procurer bonne santé et longue vie*

*A toute ma famille (mes oncles, mes tantes,  
mes cousins et cousines)*

*Puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection.*

*A mes chères amies*

*Fatima zahra, Niama, Oumaima, Amra, Mouna, Souad....*

*Je vous dédie ce travail en hommage à tous les moments  
agréables, inoubliables que nous avons vécu ensemble,  
veuillez trouver l'expression de ma tendre affection et mes  
sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de  
bonheur, et de bonne santé.*

*Vous êtes toutes très chères pour moi et vous dégagez tellement  
de qualités qui suscitent mon profond et éternel respect.*

*A tous les Personnels de Pharma 5*

*Kattas, Elharti, Chemaou, meslouhi, khouyi, samir, Ibrahim, Redouan,  
Soufiane, Chrif, mustapha, Rachid, Rabia, Naima, Tarik, Hakima, Saloua,  
Imane, Afif, A tous ceux qui ont participé de près  
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Merci infiniment pour tous les agréables moments*

*Qu'on a passé ensemble.*

*A tous ceux ou celles qui me sont chers*

*Et que j'ai omis involontairement de citer.*



*Remerciements*

*A notre maître et Président de la thèse  
Monsieur le Professeur A. BOUKLOUZE  
Professeur des applications pharmaceutiques*

*Je vous remercie, Monsieur, pour m'avoir fait l'honneur  
d'accepter de présider ce jury.*

*Votre courtoisie, votre modestie et votre sens de responsabilité font  
de vous un maître respecté et estimé par toute une génération d'étudiants.  
Veuillez trouver ici cher Maître, l'expression de mes remerciements les plus  
sincères et de ma profonde reconnaissance.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse  
Monsieur le Professeur Y. CHERRAH  
Professeur de Pharmacologie*

*Vous m'avez fait le grand honneur et le plaisir d'être le rapporteur de notre travail, et d'accepter de me diriger avec bienveillance et rigueur.*

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

*Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué.*

*J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans l'élaboration et mise au point de ce travail.*

*Veillez accepter, cher maître, mes vifs remerciements et ma profonde gratitude pour l'aide précieuse que vous m'avez accordé pour réaliser ce travail.*

*À notre Maître et Membre de jury,  
Monsieur Y. RAHALI,  
Professeur de pharmacie galénique*

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance,  
pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.*

*Vos conseils et vos orientations nous ont été très précieux,*

*Nous espérons être dignes de votre confiance.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression  
de nos vifs remerciements et de notre estime.*

*À notre Maître et Membre du Jury,*

*Monsieur M. BOUATIA,*

*Professeur de chimie analytique*

*Vous me faites honneur en acceptant de juger mon travail,  
j'ai toujours été marqué par vos qualités humaines, votre gentillesse,  
votre sympathie et vos compétences scientifiques.*

*Pour cela, je vous transmets mes sincères remerciements  
ainsi que l'expression de mon admiration.*

*Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.*

*A Monsieur M. AKIOUD,  
Responsable du Management Qualité, PHARMA 5*

*Je vous dois de m'avoir accueilli dans votre équipe  
où j'ai pu travailler sur cette thèse.*

*Qu'elle me soit permis de témoigner à travers ces quelques  
lignes mon admiration à la valeur de vos compétences, votre rigueur  
ainsi que votre dynamisme qui demeurent pour moi le meilleur exemple.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma gratitude,  
et mes sincères respects.*

*Aux laboratoires pharmaceutiques PHARMA 5*

*Je remercie la direction des laboratoires PHARMA 5 qui m'a offert,  
durant plus de 6 mois, les conditions de travail privilégiées  
me permettant ainsi de réaliser mes objectifs dans  
une ambiance agréable au travail et à l'épanouissement.*

*Ma gratitude s'adresse à tout le personnel, pour vos encouragements  
et pour les discussions que nous avons eues tout au long de ma thèse,  
pour les conseils techniques et pratiques, vous avez joué le jeu de l'entretien,  
et cela bien souvent sans compter votre temps. Sans vous,  
je n'aurais jamais pu réaliser ce travail.*

*A Monsieur A. KATTAS*  
*Responsable de production des formes stériles,*  
*PHARMA 5*

*Votre aide était précieuse pour la réalisation de ce travail.*  
*Nous sommes très touchés par votre amabilité et votre soutien.*  
*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines*  
*n'ont d'égale que votre compétence.*  
*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance*  
*et nos vifs remerciements.*

*A Madame F. ELHARTI*  
*Responsable de production des formes sèches,*  
*PHARMED*

*Vous m'avez accueillie lors de vos réunions*  
*avec une très grande sympathie*

*Je ne me suis jamais sentie étrangère à votre équipe.*

*Je vous remercie particulièrement pour votre gentillesse*  
*et pour vos précieux conseils qui m'ont aidé à l'élaboration de ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon estime et ma considération.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AC</b>	: Article de Conditionnement
<b>AMDEC</b>	: Analyse des Modes de Défaillance, Leurs Effets et Leurs Criticité
<b>APR</b>	: Analyse Préliminaire des Risques
<b>BPF</b>	: Bonne Pratique de Fabrication
<b>CCP</b>	: Critical Control Points
<b>CEI</b>	: Comité Européenne International
<b>FDA</b>	: Food And Drug Administration
<b>GMP</b>	: Good Manufacturing Practice
<b>HACC</b>	: Hazard Analysis Critical Control Points
<b>HAZOP</b>	: Hazard Operability Study
<b>HVAC</b>	: Heating Ventilation Air Contionnig
<b>ICH</b>	: International Conference of Harmonisation
<b>ISO</b>	: Organisation internationale de normalisation
<b>MC</b>	: Monte-Charge
<b>MP</b>	: Matière Première
<b>OF</b>	: Ordre de Fabrication
<b>PP</b>	: Passe Plat
<b>PSO</b>	: produit semi ouvré
<b>ST</b>	: Stérilisation

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : La classification des risques NF EN 50126 .....	7
<b>Figure 2</b> : Structure de l'organisation de l'ICH .....	10
<b>Figure 3</b> : Les grandes étapes de la méthodologie de gestion des risques .....	16
<b>Figure 4</b> : Démarche inductives et déductives .....	20
<b>Figure 5</b> : Les étapes de processus de l'analyse préliminaire des risques .....	24
<b>Figure 6</b> : Le déroulement d'une analyse HAZOP .....	27
<b>Figure 7</b> : Séquence logique d'application d'HACCP.....	29
<b>Figure 8</b> : Les aspects de la méthode AMDEC .....	32
<b>Figure 9</b> : Résumé schématique de l'AMDEC Processus.....	33
<b>Figure 10</b> : Diagramme d'Ishikawa .....	36
<b>Figure 11</b> : La hiérarchisation des causes de défaillance.....	38
<b>Figure 12</b> : Démarche de la mise en place des actions préventives et correctives.....	40
<b>Figure 13</b> : Schéma indicatif des flux dans l'unité de poudres stériles .....	53
<b>Figure 14</b> : Diagramme de fabrication des poudres injectables stériles .....	59
<b>Figure 15</b> : Schéma de système de traitement d'air HVAC.....	60
<b>Figure 16</b> : Schéma de tunnel de stérilisation .....	61
<b>Figure 17</b> : Schéma d'hotte à flux laminaire vertical .....	62
<b>Figure 18</b> : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée des poudres injectables stériles.....	63
<b>Figure 19</b> : Grille de cotation pour une analyse des risques AMDEC processus.....	65
<b>Figure 20</b> : L'évolution de l'IPR avant et après les actions préventives proposées.....	71

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Matrice de criticité (gravité/occurrence) NF EN 50126 .....	6
<b>Tableau 2</b> : Exemple de rapport d'une analyse préliminaire de risque.....	25
<b>Tableau 3</b> : Principaux mots guides et signification.....	26
<b>Tableau 4</b> : Tableau de synthèse d'une analyse HAZOP.....	26
<b>Tableau 5</b> : Tableau d'AMDEC processus .....	41
<b>Tableau 6</b> : Analyse de risque selon les modalités de l'AMDEC processus .....	70
<b>Tableau 7</b> : Classification du risque de contamination en fonction des seuils de criticité.....	72
<b>Tableau 8</b> : Plan de surveillance des risques.....	73

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PARTIE 1: LA GESTION DU RISQUE QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b> .....	4
<b>I. APPROCHE NOTION DU RISQUE</b> .....	5
1.1 Définition : .....	5
1.2 Classification des risques : .....	5
1.3 Typologie du risque : .....	7
<b>II. INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONISATION –ICH-</b> .....	9
2.1 Présentation de l'ICH : InternationalConference of Harmonisation.....	9
2.2 Création de l'ICH : .....	9
2.2 Les membres de l'ICH : .....	11
2.3 Les objectifs de l'ICH : .....	12
<b>III. CONCEPT DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE SELON ICH Q9</b> .....	13
III.1 Historique .....	13
III.2.Processus général de la démarche de la gestion des risques : .....	15
III.3 Les responsabilités .....	17
III.4 Initiation d'un processus de management du risque qualité : .....	17
III.5 Appréciation du risque qualité .....	18
III.5.1 Identification du risque : .....	18
III.5.2 Analyse du risque : .....	19
III. 5.3 Evaluation du risque : .....	21

III.6 La Maîtrise du risque :.....	21
III.6.1 Réduction du risque :.....	21
III.6.2 Acceptation du risque :.....	22
III.7 Communication relative au risque : .....	22
III.8 Revue du risque :.....	22
IV. LES OUTILS ICH Q9POUR LA GESTION DES RISQUES QUALITE .....	23
IV.1 Analyse Préliminaire des Risques.....	23
IV.2 Analyse des déviations par la méthode HAZOP : .....	25
IV.3 Hazard Analysis Critical Control Points: HACCP .....	28
IV.4 Méthode d'analyse AMDE /AMDEC :.....	30
IV.4.1 Types d'AMDEC :.....	30
IV.4.2 Variables et données : .....	31
Iv.4.2 Les Aspects de l'analyse : .....	32
IV.4.3 Principe et démarche :.....	32
<b>PARTIE 2 :L'APPLICATION DE LA GESTION DES RISQUES SUR UNE LIGNE DE PROCESSUS DE FABRICATION DES CEPHALOSPORINES STERILES .....</b>	<b>42</b>
INTRODUCTION :.....	43
OBJECTIF :.....	44
I. PRESENTATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :.....	45
II. PARTICULARITES DES BETA-LACTAMES :.....	47
II.1 Contexte réglementaire :.....	48
II.2 Audit d'unité des poudres injectables stériles.....	50
III. METHODOLOGIE.....	58
III.1 Choix de la méthode de travail : .....	58

III.2 Les étapes de l'analyse .....	58
III.2.3 Etape 3 : Identification des causes potentielles.....	62
III.2.4 Etape 4 : Elaboration d'une grille de cotation .....	64
III.2.5 Etape 4 : Application de la procédure d'analyse .....	66
III.2.6 Etape 5 : La Hiérarchisation du risque .....	71
III. 2.7 Etape 6 : Suivi de la revue du risque .....	73
CONCLUSION : .....	74
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	75
<b>RESUMES</b> .....	78
<b>ANNEXES</b> .....	82
<b>REFERENCES</b> .....	93



Tout au long du cycle de vie du médicament, la protection du patient reste la priorité pour les industries de santé.

En effet, les produits de santé doivent répondre aux exigences essentielles de qualité, de sécurité et d'efficacité. En amont, les industries pharmaceutiques augmentent le degré de sévérité de leurs processus de fabrication et positionnent la qualité au premier rang de leurs objectifs, seulement pour faire face aux risques éminents pouvant affecter et compromettre la santé des patients. Néanmoins, le risque « zéro » n'étant par définition pas atteignable, des risques subsistent et peuvent, dans certains cas, menacer la survie de l'entreprise.

Face à de tels enjeux, la mise en place d'une démarche de management du risque qualité peut s'avérer nettement bénéfique si elle est correctement menée.

La gestion du risque qualité permet de garantir la qualité du médicament au patient, en fournissant un moyen proactif d'identifier et de contrôler les potentiels défauts de qualité durant le développement et la fabrication. Par ailleurs, l'utilisation du management du risque qualité peut faciliter la prise de décision en offrant des informations sur le potentiel impact du défaut de qualité constaté et ainsi d'orienter les décisions prises vers des plans d'actions efficaces.

En parallèle, les autorités réglementaires montrent un intérêt grandissant pour l'application du management du risque, tentant ainsi de motiver le secteur à mettre en place de nouvelles initiatives. L'ICH a adopté en Novembre 2005 un guideline, « l'ICH Q9 : Quality Risk Management », pour l'application du management du risque qualité au sein de l'industrie pharmaceutique, ce document présente les grands principes du processus et propose des outils pour la conduite d'une analyse de risque, ainsi que des exemples d'application.

Les bonnes pratiques de fabrication ont d'ailleurs pris acte de cela en imposant dans la version 2011 un chapitre dédié à la gestion des risques et une ligne directrice N°20 reprenant l'ICH Q9, et en version 2014 ils ont intégré le chapitre de gestion du risque qualité dans une nouvelle Partie III concernant les documents utiles.

Cette thèse a pour objectif dans un premier temps, de mettre en évidence l'importance de la mise en place d'une gestion des risques efficace à travers la description du processus d'évaluation et de traitement des risques selon l'ICH Q9, tout en définissant l'organisation de l'ICH : « The International Conference of Harmonisation ».

Dans un second temps, une analyse approfondie des risques sera mise en pratique sur la ligne de production des céphalosporines stériles des laboratoires pharmaceutiques PHARMA 5.



*Partie 1:*  
*La Gestion du Risque*  
*Qualité dans l'Industrie*  
*Pharmaceutique*

## **I. APPROCHE NOTION DU RISQUE**

### **1.1 Définition :**

La norme NF EN 61508, définit le risque comme étant « La combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité ».

Le risque est la prise en compte d'une exposition à un danger, un préjudice ou autre événement dommageable, inhérent à une situation ou une activité.

L'ICH Q9 propose également une définition de la notion de risque : «The combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm ». Autrement dit, le risque est la combinaison de la probabilité d'apparition d'un danger et de sévérité de ses conséquences.

[1]

Ces définitions permettent d'identifier deux caractéristiques supplémentaires et essentielles de la notion de risque, à savoir :

-la fréquence d'apparition du risque(ou occurrence).

-la gravité de ses conséquences.

La complexité de cette notion entraîne des perceptions très différentes selon les individus, selon les entreprises, en fonction de leurs domaines d'activité et du contexte dans lequel ils évoluent.

Des efforts ont donc été réalisés pour essayer de définir une classification commune des risques, permettant aux entreprises d'identifier et d'analyser leurs risques, et permettant au personnel de domaines variés de disposer d'un référentiel commun pour échanger.

### **1.2 Classification des risques :**

Les risques au sein de l'entreprise peuvent être classés au regard de divers éléments.

On peut prendre en compte, comme c'est défini, la gravité des conséquences et la fréquence d'apparition du risque.

La gravité du risque varie en fonction de la dangerosité et les moyens à mettre en œuvre pour le gérer, c'est à dire les moyens de protection.

La fréquence est en fonction de l'exposition, c'est à dire du nombre de cibles exposés, du temps d'exposition et de la prévention mise en œuvre pour diminuer la fréquence d'exposition au danger. [2]

Généralement, les niveaux de gravité et probabilité d'occurrence sont croisés dans une matrice de criticité afin de positionner les zones de risque. La matrice gravité-occurrence (G/O) ci-dessous (Tableau I), est proposée par la norme NF EN 50126 :

Gravité Occurrence	I NSIGNIFIANT	MARGINAL	CRITIQUE	CATASTROPHE
In vraisemblable	Négligeable	Négligeable	Négligeable	Négligeable
Improbable	Négligeable	Négligeable	Acceptable	Acceptable
Rare	Négligeable	Acceptable	Indésirable	Indésirable
Occasionnel	Acceptable	Indésirable	Indésirable	Inacceptable
Probable	Acceptable	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable
Fréquent	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable	Inacceptable

Tableau1 : Matrice de criticité (gravité /occurrence)-NF EN 50126

La fréquentation quotidienne d'un danger à forte gravité se traduit par une sous-estimation de ce danger qui décroît avec l'éloignement [8]. Ainsi on peut distinguer trois classes de risque à savoir :

- ✓ **Le risque maîtrisé** : Regroupant le risque négligeable et le risque acceptable.
- ✓ **Le risque maîtrisable** : Regroupant le risque indésirable non résiduel.
- ✓ **Le risque non maîtrisable** : Regroupant le risque résiduel et le risque inacceptable

Toutefois nous définissons le risque indésirable comme une sous-catégorie du risque acceptable et nous procédons de la même façon en ce qui concerne le risque inacceptable par rapport au risque résiduel (figure).

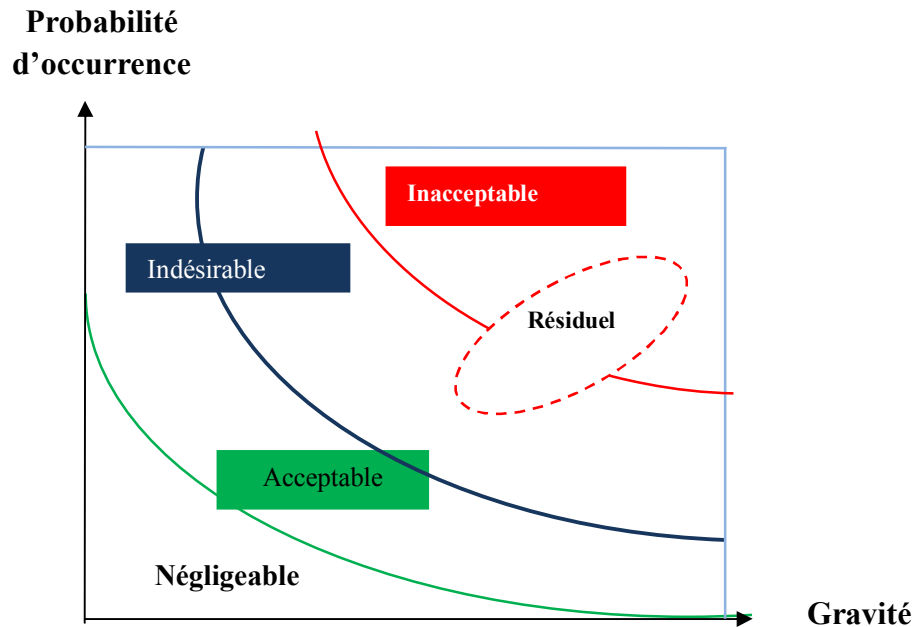


Figure 1 : La classification des risques – NF EN 50126

Chaque entreprise a sa propre échelle et ses propres scores pour classer et prioriser ses risques. En effet, selon l'entreprise, sa taille ou son secteur d'activité, les risques n'ont pas le même impact. Le même risque peut être mineur pour une société mais majeur pour d'autres. Ils n'ont évidemment pas la même criticité selon les domaines.

### 1.3 Typologie du risque :

La perception du risque n'est nullement une appréciation objective des dangers, mais plutôt la conséquence d'une projection de sens et de valeurs sur certains événements, et sur certaines pratiques. Selon la norme ISO /CEI Guide 51, la perception du risque est :

« L'ensemble des valeurs ou préoccupations aux travers desquelles une personne, un groupe ou un organisme considère un risque ». Cela veut dire que le risque est un jugement objectif et ne peut être perçu uniquement. A cet égard, on distingue deux types de perception.

### **1.3.1 Perception du risque statique [9] :**

Le risque statique, dit aussi risque pur, est le degré de vraisemblance que quelque chose de négative se produise durant une période de temps donnée ou résulte d'une situation particulière. Ce type de risque relève essentiellement des décisions ne pouvant conduire qu'à des conséquences négatives.

### **1.3.2 Perception du risque dynamique [9] :**

Tous les domaines sociotechniques, engendrent des risques dynamiques, dits aussi risques spéculatifs. Généralement, les entreprises dynamiques osent plus de risques dynamiques par la voie de l'innovation et du progrès.

On parle de risque dynamique quand la prise de décision engendre aussi bien une potentialité de gain que de perte. Il se présente comme un coup de poker et renvoie au fait de risquer la perte de quelque chose de certain, afin de gagner quelque chose d'incertain.

Les risques sont nombreux et transversaux, c'est pourquoi pour diminuer ou limiter la vulnérabilité de l'entreprise, celle-ci se doit être extrêmement vigilante vis à vis des risques.

Au sein des industries pharmaceutiques, la réglementation permet de formaliser, et de donner des lignes directrices afin de mettre en place un système de gestion des risques.

## **II. INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONISATION –ICH-**

### **2.1 Présentation de l'ICH : International Conference of Harmonisation**

ICH - international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use-est un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain. Il a pour objectif de développer des règles communes au niveau de trois régions dans le monde : l'union européenne, le Japon et les Etats-Unis d'Amérique.

Ces règles peuvent aussi s'appliquer aux pays et organisations ayant rang d'observateurs comme les pays de l'association Européenne de libre Echange (l'Island, le Liechtenstein, la Norvège et la suisse), le Canada et l'organisation mondiale de la santé. [3]

On assiste depuis deux décennies à un effort d'harmonisation des différents volets du processus de réglementation pharmaceutique, illustré notamment par les initiatives intergouvernementales au sein des régions et entre les régions.

Le moteur de cet effort d'harmonisation est la nécessité d'améliorer la disponibilité des produits pharmaceutiques et de répondre aux pressions du commerce international en offrant des règles techniques suffisamment complètes et uniformisées relatives à l'innocuité, à la qualité et à l'efficacité des médicaments.[4]

Le but recherché, en limitant la répétition inutiles des étapes réglementaires, est d'accélérer les progrès thérapeutiques tout en réduisant les coûts de mise au point des médicaments.

### **2.2 Création de l'ICH : [4]**

Avant la création de l'ICH, les industries rencontraient de nombreuses difficultés dans le dépôt de dossiers pour la mise sur le marché de produits dans différents pays à cause des différences réglementaires. Le but était donc d'utiliser les ressources de manière plus économique et de réduire les délais de développement et de disponibilité des nouveaux produits, tout en maintenant la qualité, la sécurité, l'efficacité et en respectant les obligations réglementaires.

L'ICH est née lors d'une réunion en Avril 1990, organisé par l'EFPIA (Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques), à Bruxelles. Les représentants des organismes de réglementation et les associations industrielles de l'Europe, le Japon et les Etats Unis (Zones majeures de développement de nouveaux produits) se sont rencontrés, pour planifier une conférence internationale, ils ont également traité des termes de référence de l'ICH.

- Q : sujets « Qualité » se référant à l'Assurance qualité chimique et pharmaceutique.
  - ✓ Q1=Etudes de stabilité.
  - ✓ Q2= Validation analytique.
  - ✓ Q3=Etudes d'impuretés.
  - ✓ Q4= Pharmacopées.
  - ✓ Q5=Qualité des produits biotechnologiques.
  - ✓ Q6=Spécification.
  - ✓ Q7=Bonnes Pratiques de Fabrication des Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (API).
  - ✓ Q8=Développement pharmaceutique.
  - ✓ Q9=Gestion du risque qualité.
  - ✓ Q10=Systeme Qualité pharmaceutique.

La structure organisationnelle de l'ICH se compose des éléments suivants :  
(voir la figure 2)

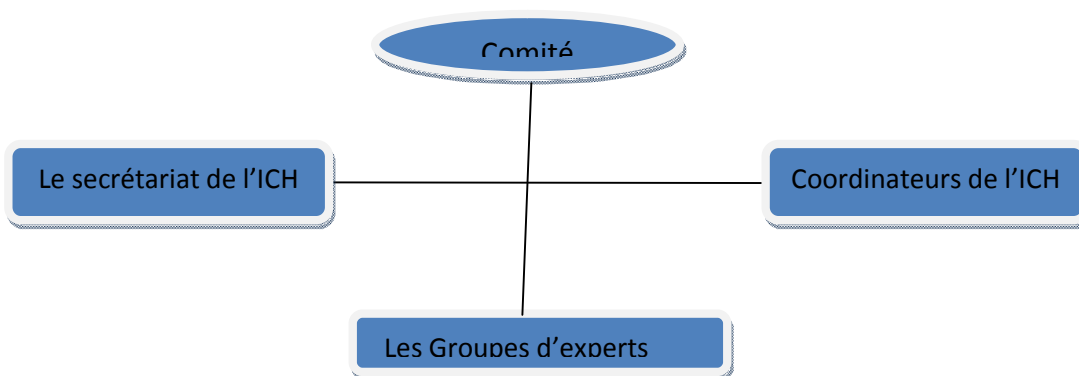


Figure 2 : Structure de l'organisation d'ICH [5].

## 2.2 Les membres de l'ICH : [5]

### 2.2.1 Les membres fondateurs de l'ICH :

Les membres fondateurs représentent le corps réglementaire et l'industrie pharmaceutique des pays de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis. Ce sont pour la plupart des agences gouvernementales de santé.

- ❖ La commission Européenne
- ❖ Fédération Européenne des Industries et Associations **Pharmaceutiques-EFPIA-** « *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* »
- ❖ **Ministère Japonais de la Santé, du Travail et des Affaires Sociales-MHLW-**« *Ministry of Health, Labour and Welfare* »
- ❖ **Association Japonaise des Fabricants Pharmaceutiques-JPMA-** « *Japanese Pharmaceutical Manufactures Association* »
- ❖ **L'Administration Américaine des Aliments et des Medicaments –FDA-**« *US Food and Drug Administration* »
- ❖ **Association Américaine de la Recherche et de la Fabrication pharmaceutique-PhRMA-**« *Pharmaceutical Research and Manufactures of America* »

### 2.2.2 Les membres observateurs de l'ICH : [5]

L'ICH compte aussi 3 membres observateurs, non votant, ce sont :

- ❖ **l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**
- ❖ **Santé Canada (Health Canada)**
- ❖ **Fédération Internationale des Fabricants et Associations Pharmaceutiques (IFPMA)**

## 2.3 Les objectifs de l'ICH : [5]

Le comité directeur de l'ICH s'engage à choisir les sujets sur lesquels travailler et suivre le processus d'harmonisation en suivant des règles (Terms of Reference) énoncées par l'ICH et révisées en 1997.

Tout au long de l'avancement du processus d'harmonisation, les membres de l'organisation se doivent donc de garder à l'esprit ces quelques principes caractérisant leur mission :

- Maintenir un forum de dialogue constructif entre les autorités de réglementation et l'industrie pharmaceutique sur les différences réelles et constatées entre les conditions techniques imposées pour l'homologation des produits dans l'Union Européenne, aux Etats-Unis et au Japon, afin d'accélérer l'introduction des nouveaux médicaments sur le marché et leur mise à la disposition des patients.
- Contrôler et mettre à jour les conditions techniques harmonisées pour parvenir à une acceptation mutuelle plus large des données de recherche et de mise au point.
- Eviter à l'avenir l'introduction de critères divergents grâce à l'harmonisation de sujets choisis qui devront nécessairement être abordés par suite des progrès thérapeutiques et de la mise au point de nouvelles technologies pour la fabrication des médicaments.
- Faciliter l'adoption de nouvelles méthodes de recherche et de mise au point, ou l'amélioration des méthodes existantes, en vue de moderniser ou de remplacer les pratiques en cours, lorsqu'il s'agit ainsi de parvenir à une meilleure utilisation des ressources humaines animales ou matérielles, sans mettre en jeu l'innocuité des produits.
- Faciliter la diffusion et la communication des informations sur les directives harmonisées et faciliter leur utilisation pour encourager l'application et l'intégration de normes communes.

### III. CONCEPT DE LA GESTION DU RISQUE QUALITE SELON ICH Q9

#### III.1 Historique

La Conférence Internationale pour l'Harmonisation, ou ICH, a établi en 2005 la première version de l'ICH Q9 relative à la gestion des risques au sein des Industries Pharmaceutiques [1].

Avant l'élaboration de ce texte, la notion de gestion des risques était intégrée dans les lignes directrices des BPF. Les entreprises suivaient ses principes mais la notion de gestion des risques n'était pas réellement intégrée au système de management qualité de l'entreprise. Ce n'est qu'en 2002, suite de la publication par la FDA du rapport « *GMPs for the 21th Century, A Risk-Based Approach* » que les principes de gestions des risques ont été considérés comme des éléments essentiels d'un système de qualité efficace [6].

Néanmoins, depuis l'application de l'ICH Q9, la gestion des risques fait maintenant partie intégrante d'un système de management de la qualité efficace et sûr. La vision de la gestion des risques qualité de l'ICH Q9 consiste « *développer un système de qualité pharmaceutique harmonisé, applicable tout au long du cycle de vie du produit, et mettant l'accent sur une approche intégrée de la gestion du risque qualité et de la science* » [7].

L'ICH Q9 fait ainsi des recommandations et décrit le management d'une approche systématique de la gestion des risques qualité en proposant une méthode et des outils.

Le champ d'application de ce texte est vaste et recouvre tous les domaines inclus dans le cycle de vie du médicament : le développement, la fabrication, la distribution, l'inspection, la revue des processus...le management de la qualité est l'affaire de tous et à toutes les étapes de la vie du médicament. Ce guideline s'applique donc aux sites de production, aux sites exploitant, aux dépositaires, aux grossistes répartiteurs...tous les corps de métiers de l'Industrie Pharmaceutique sont impliqués dans cette démarche.

L'application de l'ICH Q9 en Industrie Pharmaceutique est fortement recommandée depuis son intégration en annexe 20 des BPF dans la version 2011. Actuellement, les BPF ont été modifiées en 2014 et intègrent désormais l'ICH Q9 en partie III.

Bien qu'aucun outil méthodologique présenté dans l'ICH Q9 ne soit obligatoire, il convient néanmoins de préciser que l'absence de stratégie de gestion des risques peut être considérée comme une insuffisance lors des inspections, au regard des BPF [6].

L'ICH Q9 a été élaborée avec l'aide de Médecins, Pharmaciens, Sous-traitant, et Industries pharmaceutiques pour permettre de prendre en compte tous les risques liés au circuit du médicament, de sa conception à sa commercialisation, et ce en fonction de la sensibilité et de la perception de chacun face aux risques qualité.

Ce guideline se base sur deux principes généraux, à savoir que, «l'évaluation du risque qualité doit être basé sur la connaissance scientifique et être liée au but final de protection du patient » mais qu'en fonction du risque et de sa gravité «le niveau d'effort, de formalisation et de documentation du processus de management des risques doit être adapté au niveau de risque » [7].

L'ICH Q9 est utilisé comme une base ou un document explicatif pour permettre aux Industries Pharmaceutiques de prendre les bonnes décisions après avoir correctement évalué les moyens à disposition et ce à moindre coût. L'ICH Q9 fournit un modèle simple de gestion des risques basé sur un processus d'identification, d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques qui agit sur la qualité des médicaments tout au long de leur cycle de vie.

Cependant il est essentiel de garder à l'esprit que le management du risque est beaucoup plus un comportement à adopter qu'une technique à appliquer.

### **III.2.Processus général de la démarche de la gestion des risques :**

C'est un processus systématique composé de quatre étapes :

- ✓ L'évaluation.
- ✓ La maîtrise.
- ✓ La communication.
- ✓ La revue.

Le schéma suivant (figure 3) présente le modèle de management du risque Qualité défini dans l'ICH Q9. D'autres modèles peuvent être utilisés et il n'est pas toujours approprié ni nécessaire d'utiliser un processus officiel de management du risque (outils ou procédures reconnus). L'usage d'un processus informel de management du risque (outils et procédures internes, empiriques) est tout autant acceptable.

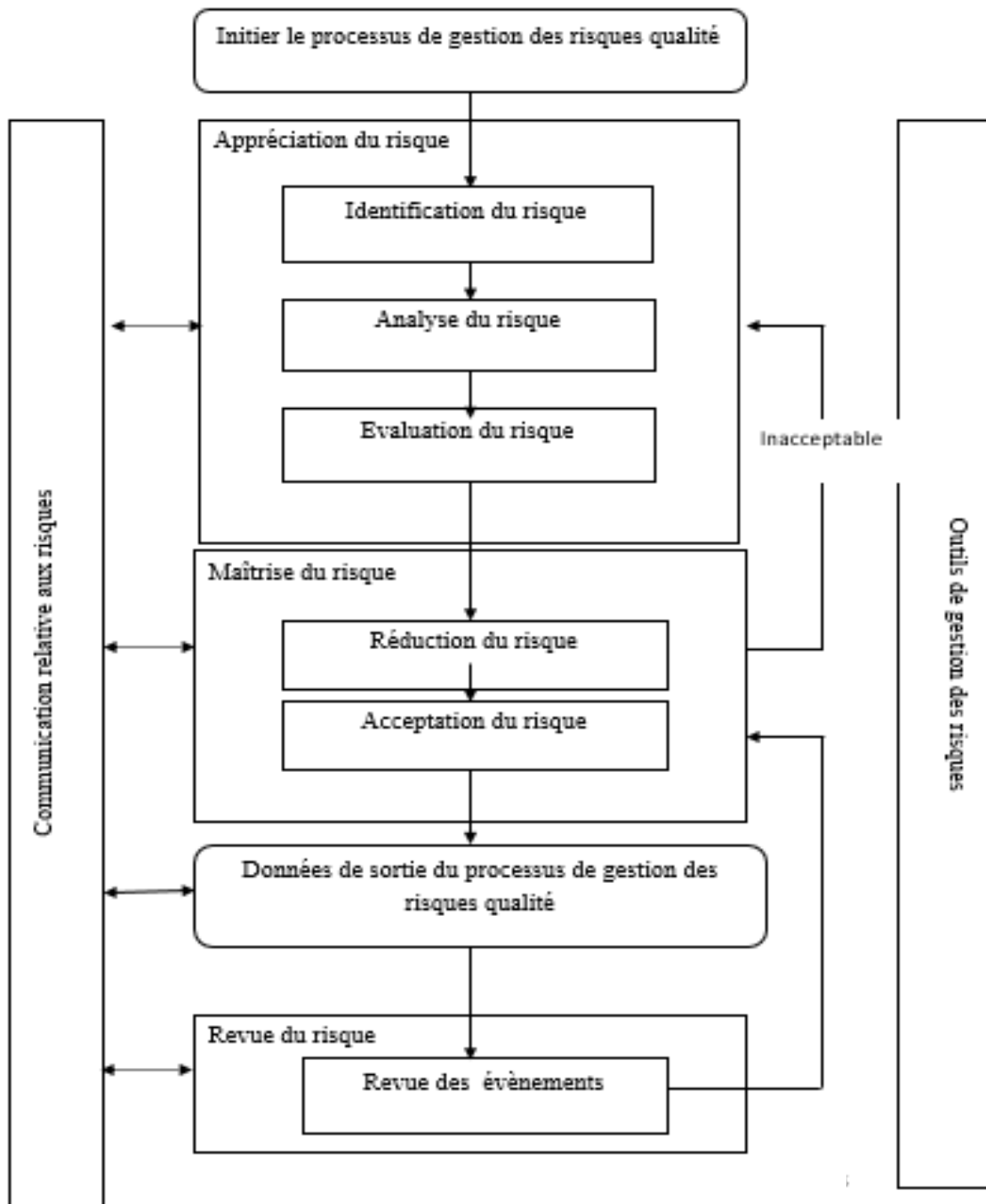


Figure 3 : Les grandes étapes de la méthodologie de gestion des risques qualité],[10]

Selon la nature du risque, l'accent mis sur chaque composante de la structure peut varier, mais un processus robuste doit prendre en compte tous les éléments. Les étapes décisionnelles ne sont pas indiquées dans le schéma ci-dessous, puisque les décisions peuvent être prises à tout point du processus. Il peut être décidé de retourner à l'étape précédente et chercher des informations supplémentaires, d'ajuster les modèles de risque, ou même de clore le processus de gestion du risque.

### **III.3 Les responsabilités**

Lors de la mise en place d'une démarche de gestion des risques, les rôles et responsabilités de chacun doivent être clairement définis au sein de l'organisation. Il est important d'identifier le responsable de la mise en place de la démarche, et les personnes qui assurent sa réalisation.

Les activités de gestion du risque qualité sont en général prises en charge par des équipes pluridisciplinaires incluant des experts dans les domaines appropriés (qualité, business développement, ingénierie, affaires réglementaires, production, vente et marketing, service juridique, études statistiques, études cliniques, ...) en plus de personnes compétentes en gestion du risque qualité.

Un point important et nécessaire sera d'avoir l'adhésion et le soutien de la Direction Générale de l'entreprise.

### **III.4 Initiation d'un processus de management du risque qualité :**

Le management du risque Qualité doit s'appuyer sur un processus conçu pour coordonner, faciliter et améliorer la prise de décisions factuelles concernant le risque. Initier et planifier un processus de management du risque Qualité peut alors nécessiter de franchir les étapes suivantes :

- ✓ Définition du risque,
- ✓ Collecte des informations contextuelles et/ou des données sur le potentiel du dommage sur la santé de l'utilisateur,
- ✓ Identification du responsable du projet et des ressources nécessaires,
- ✓ Détermination d'un calendrier, de modèles de rapports et d'un niveau approprié de prise de décision.

### III.5 Appréciation du risque qualité [11],[12],[13] :

La démarche d'appréciation du risque se fait en trois étapes :

- ❖ *Etape 1 : IDENTIFICATION DU RISQUE. Qu'est-ce qui peut mal se passer ?*
- ❖ *Etape 2 : ANALYSE DU RISQUE. Est-il probable que ça arrive, peut-on s'en apercevoir ?*
- ❖ *Etape 3 : ÉVALUATION DU RISQUE. Quelles conséquences cela aurait-il ?*

#### III.5.1 Identification du risque :

L'identification du risque répond à la question «qu'est ce qui peut mal tourner ? », elle consiste à utiliser des informations, qui peuvent être comme des données historiques, d'analyses théoriques, d'opinions éclairées, et des préoccupations des parties prenantes, pour identifier les dangers se référant à la question où la description du problème.

#### Selon la norme ISO/CEI Guide 73,2002 :

« L'identification des facteurs des risques est un processus permettant de trouver, lister et caractériser les éléments du risque. Les éléments peuvent inclure les sources, les événements, les conséquences et la probabilité ».

L'identification peut se faire selon deux chronologies à priori et/ou à postériori :

- Identification du risque à priori[14] : permet de repérer les processus potentiellement à risque, d'identifier au sein de ces processus les étapes dangereuses pour les personnes et les biens, puis pour chacune d'elles, de réduire la fréquence (via les actions de prévention visant à supprimer les causes) et/ou d'en réduire la gravité (via les actions de protection mises en œuvre pour limiter les conséquences).
- L'identification du risque à postériori [14] : il s'agit de prendre en compte des événements (incidents, accidents) qui témoignent de l'existence du risque, elle permet aussi bien de réduire l'impact du risque sur le bon déroulement d'un système, en élaborant des actions correctives

### III.5.2 Analyse du risque :

L'analyse des risques consiste d'identifier les événements responsables à l'apparition de la situation risque, il s'agit d'un processus, quantitative ou qualitative, de lien entre la fréquence de l'occurrence et la sévérité des dangers.

On distingue deux grandes approches dans la réalisation des analyses de risques [16] :

**L'approche déterministe** qui s'appuie sur l'analyse des dysfonctionnements pour identifier les scénarios les plus graves, ceux qui sont majorants, et en évaluer les conséquences ; ces scénarios ne sont pas nécessairement les plus représentatifs compte tenu en général de leur très faible probabilité d'occurrence.

**L'approche probabiliste** qui vise à détailler les différentes possibilités de scénario et les mécanismes associés, à évaluer à la fois les probabilités de ces scénarios et les conséquences associées et enfin à comparer ces résultats à des critères d'acceptabilité pour, le cas échéant, renforcer les mesures de maîtrise des risques.

Les méthodes d'analyse sont caractériser par diverses classification : méthodes quantitatives/qualitatives et des méthodes inductives/déductives.

L'application des méthodes qualitatives d'analyse du risque fait systématiquement appel aux raisonnements par induction et par déduction [15]. (Figure 4)

La plupart des méthodes revêtent un caractère inductif dans une optique de recherche allant des causes aux conséquences éventuelles. En contrepartie, il existe quelques méthodes déductives qui ont pour but de chercher les combinaisons des causes conduisant à des événements redoutés.

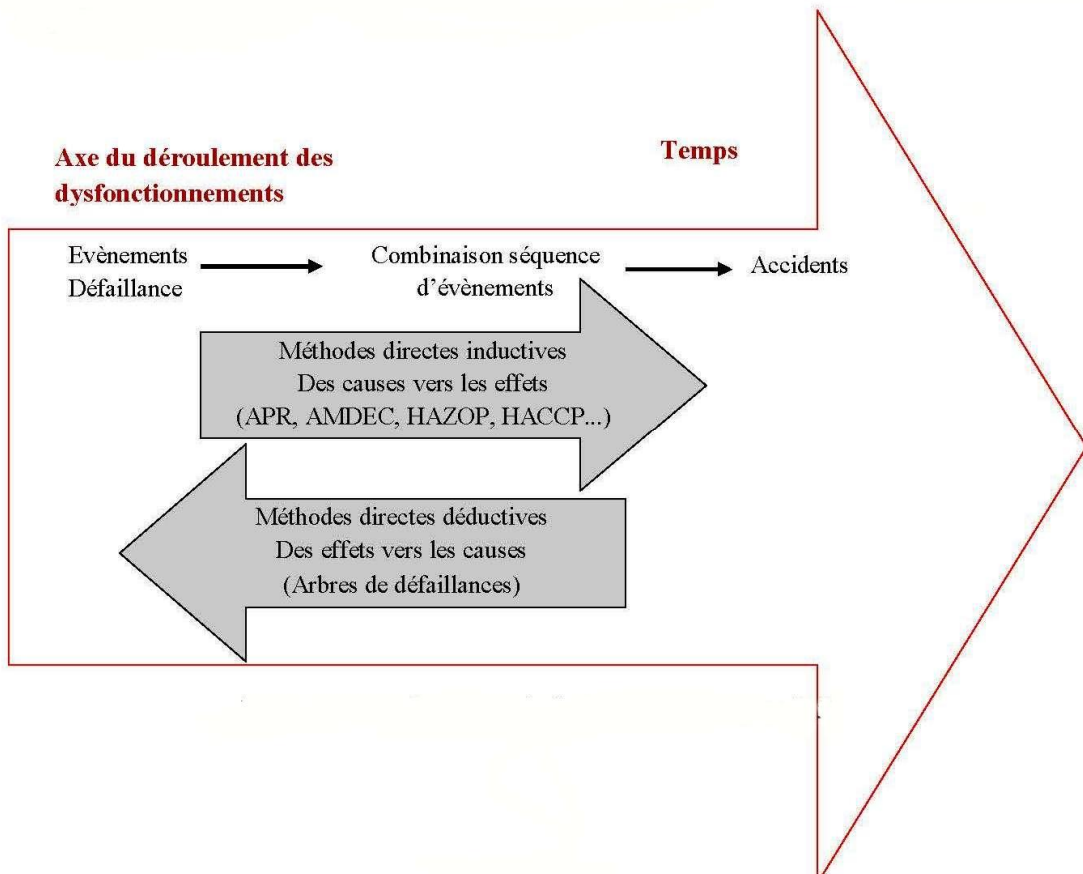


Figure 4 : Les démarches inductives et déductives [15]

### **III. 5.3 Evaluation du risque :**

L'Evaluation du risque compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donnée Peut être déterminé soit par une description qualitative grâce à des critères qualificatifs tels que « haut, moyen, ou faible », soit par une estimation quantitative nécessite un calcul de la criticité (Indice de Priorité de Risque), définie préalablement par l'occurrence et la gravité.

L'évaluation du risque, est l'opération qui consiste à « croiser » les niveaux des dangers et des expositions. Ceci peut se faire au moyen d'une grille de criticité. [17]

Cette comparaison permet de prioriser les risques, afin de déterminer des actions prioritaires à mettre en œuvre pour les maîtriser.

### **III.6 La Maîtrise du risque :**

Le risque est considéré sous contrôle lorsqu'il est réduit à un niveau acceptable. L'étape de contrôle de risque peut donc aboutir à la décision d'éliminer, de réduire ou simplement d'accepter le risque.[18]

#### **Selon la norme ISO/CEI Guide 73, 2002 :**

" La maîtrise est l'ensemble des actions de mise en œuvre des décisions de management du risque. La maîtrise du risque peut impliquer la surveillance, la réévaluation et la mise en conformité avec les décisions. "

#### **III.6.1 Réduction du risque :**

La réduction des risques est l'ensemble des actions entreprises en vue de diminuer la gravité des conséquences (protection), les probabilités d'occurrence (prévention) ou les deux en même temps. Ça pourrait consister :

- Soit à agir sur la probabilité d'apparition,
- Soit à atténuer la gravité des effets.

Elle peut aussi consister à augmenter la détectabilité du défaut pour lui permettre d'être constaté au plus tôt :

- Soit au moment où il se produit, et peut être corrigé,
- Soit avant que l'effet indésirable sur le patient ne puisse se produire.

### **III.6.2 Acceptation du risque :**

Il s'agit dans ce cas-là d'accepter les risques dont la criticité est acceptable et qui n'impactent pas sur la sécurité des patients. Ces choix se font au cas par cas et selon des critères spécifiques et préalablement définis. L'objectif pour déterminer qu'un risque est acceptable ou non est d'étudier le rapport Bénéfice/ Risque propre à ce risque [18].

### **III.7 Communication relative au risque :**

Pour mener une appréciation et une maîtrise pertinente et efficace des risques, il est nécessaire d'avoir dans le groupe d'analyse des expertises différentes avec des visions différentes. La communication entre les différents domaines impliqués dans le projet est une exigence de l'ICH Q9.

La communication est indispensable tout au long du processus de gestion du risque pour partager les données et éviter la perte d'informations. Les différents membres du projet, liés de près ou de loin à l'analyse de risque, peuvent fournir des renseignements, leur savoir, leur savoir-faire ou leur point de vue tout au long du processus. Communiquer permet de consolider la prise de décision.

### **III.8 Revue du risque :**

Les résultats du processus de gestion du risque doivent être revus et suivis en permanence afin de prendre en compte les nouvelles connaissances et expériences acquises. Cette étape intervient plus tard dans le processus, quand l'entreprise a acquis suffisamment de recul pour évaluer l'efficacité des actions mises en place.

De plus, certains événements peuvent avoir un impact sur l'analyse de risque initiale, qu'ils soient planifiés (résultats de revue produit, inspections, audits, maîtrise des changements) ou non (cause racine issue d'une investigation, rappel).

L'entreprise doit rester vigilante à ce que les actions correctives et préventives mises en place ne génèrent pas de nouveaux risques, ou n'augmentent pas l'importance d'autres risques existants, on parlera d'effets rebonds. Il est donc utile de réévaluer le risque, après la mise en place des actions de réduction du risque, pour identifier et évaluer les changements induits.

La fréquence de revue dépend du niveau de risque. Elle conduit à une nouvelle cotation des risques inhérents à tout le processus considéré, et à réévaluation de leur acceptabilité [7].

## **IV. LES OUTILS ICH Q9 POUR LA GESTION DES RISQUES QUALITE**

Le guide ICH Q9 ne se contente pas de décrire le processus et les étapes de la gestion des risques, il cite également de nombreux outils d'évaluation des risques. Ces outils sont à utiliser en fonction du périmètre de l'étude.

L'APR (Analyse Préliminaire des Risques) est à visée macroscopique, il est par exemple particulièrement adapté à une évaluation de risques pour un site, un atelier, l'HAZOP (Hazard Operability Study), l'AMDEC et l'HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points) s'utilisent sur un périmètre plus restreint, tel qu'un procédé, équipement, un local, une méthode. L'arbre de défaillance, quant à lui, est adapté à un système simple [19].

### **IV.1 Analyse Préliminaire des Risques**

L'analyse préliminaire des risques (APR), parfois appelée aussi analyse préliminaire des dangers (APD) a été élaboré par l'armée américaine dans les années 1960. Ensuite elle a été utilisée par un certain nombre d'industries, notamment dans l'industrie chimique [20].

L'analyse préliminaire des dangers est utilisée dans les premières phases de conception d'un système et constitue un premier outil d'identification des risques potentiels. Elle est mise en œuvre en préliminaire d'une étude de sûreté de fonctionnement plus fine. Son objectif est d'identifier les dangers d'une installation et ses causes, et d'évaluer la gravité des conséquences.

L'identification des dangers est effectuée grâce à l'expérience et la connaissance des experts, et grâce à des listes d'éléments et de situations dangereuses en fonction du domaine d'application [21,22]. (Figure 5 : les étapes du processus de l'analyse préliminaire)

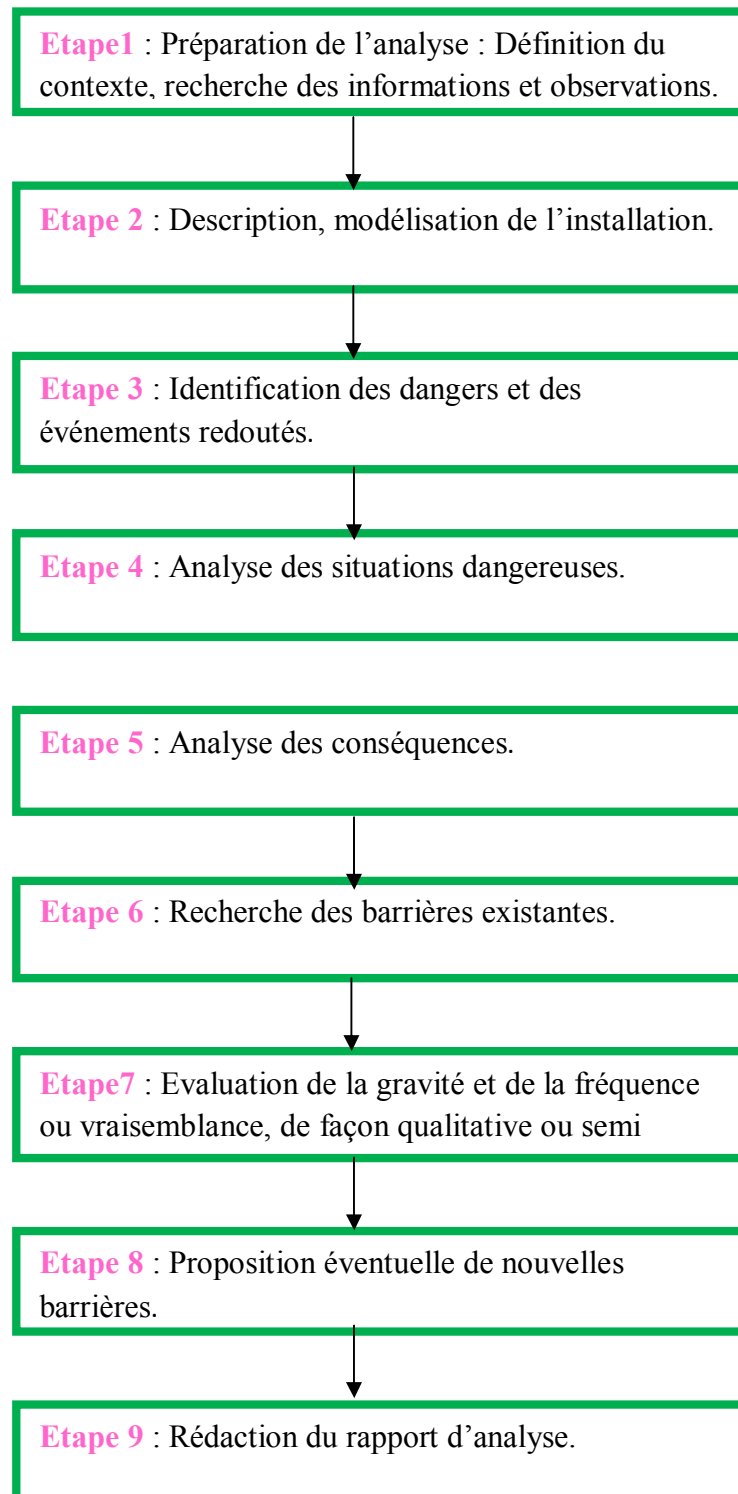


Figure 5 : Les étapes du processus de l'analyse préliminaire des risques.

L'APD consiste à rechercher les entités dangereuses, les situations dangereuses et les accidents potentiels en découlant. Les résultats obtenus sont présentés dans un tableau [23].

Une analyse préliminaire des risques, complète l'APD avec une estimation de la probabilité d'occurrence des situations dangereuses et d'accidents potentiels ainsi que leurs effets et conséquences, ce qui permet de proposer des solutions pour les supprimer[24].

Danger	Situations dangereuses	conséquences	Barrières existantes	Fréquence F	Gravité G	Résultats F*G	Nouvelle barrière

Tableau 2 : Exemple de rapport d'une analyse préliminaire des risques.

## IV.2 Analyse des déviations par la méthode HAZOP :

La méthode HAZOP (HazardOperabilityStudies) a été développée en 1963 pour l'industrie chimique. Cette méthode a pour objectif l'identification des risques et l'étude de leur protection en s'appuyant sur l'analyse systématique de toutes les déviations possibles des différents paramètres d'un système [20].

Une caractéristique fondamentale de la méthode d'analyse des dangers et d'exploitabilité (HAZOP), est sa mise en œuvre en équipe pluridisciplinaire sous la direction d'un animateur. Pour stimuler le processus de réflexion créative des mots clés, représentant des déviations par rapport aux valeurs nominales, sont utilisés : plus de, moins de, pas de (Tableau 3).

Mot-guide	Signification
Pas de	Négation totale.
Plus de, Trop de	Augmentation quantitative d'une quantité ou d'un paramètre du procédé.
Moins de, Pas assez de	Diminution quantitative d'une quantité ou d'un paramètre du procédé.
Inverse	Opposé logique de l'objectif du procédé.
Plus long	La durée d'une opération du procédé est plus longue.
Plus court	La durée d'une opération du procédé est plus courte.
Plus tôt	Une opération du procédé se produit avant le moment prévu.
Plus tard	Une opération du procédé se produit après le moment prévu.

Tableau 3 : Les principaux mots guides et signification [27]

Les déviations potentiellement dangereuses sont ensuite hiérarchisées selon le couple (fréquence, gravité) afin de déterminer les actions futures à engager [23, 25,26].

Généralement, les résultats d'une session de travail sont synthétisés dans un tableau qui se présente de la manière suivante :

Mot-guide	Paramètre	Dérive	Causes	Conséquences	Mesures de prévention et de détection existantes	Propositions d'amélioration

Tableau 4 : Tableau de synthèse d'une analyse HAZOP [27]

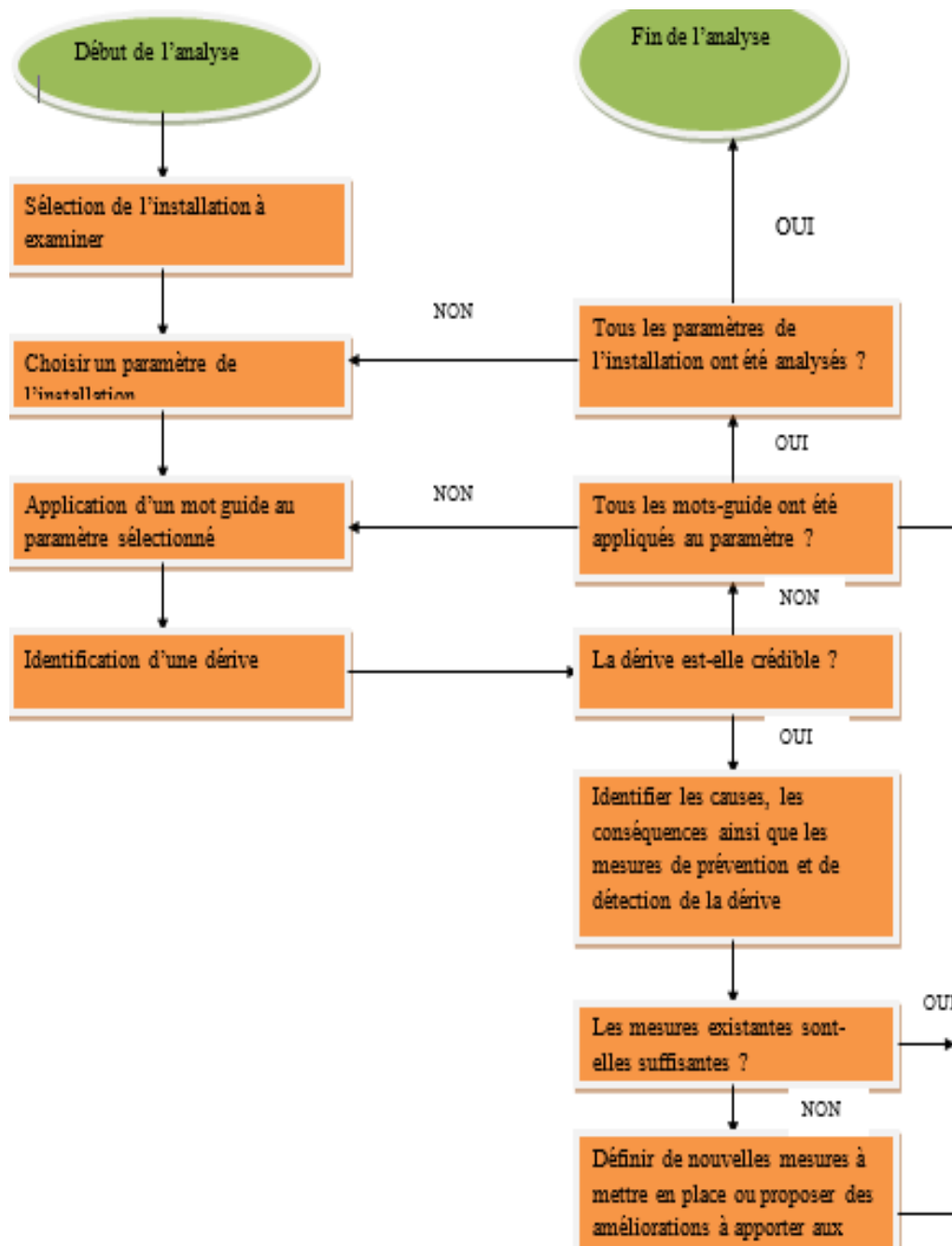


Figure 6 Les démarches inductives et déductives [15]

NF V01-002 : 2008

### IV.3 Hazard Analysis Critical Control Points: HACCP

HACCP (analyse des dangers ; points critiques pour leur maîtrise)

« Démarche qui identifie, évalue et maîtrise les dangers significatifs au regard de la sécurité des aliments».

Son objectif est de prévenir le danger le plus tôt possible dans la chaîne alimentaire, elle peut s'appliquer de la production primaire à la consommation [28]. Le système HACCP se fonde sur 7 principes suivants [29] :

1. Conduire une analyse des risques, c'est à dire analyser les dangers à tous les stades de la vie du produit et formaliser les mesures préventives,
2. Déterminer les points critiques pour la maîtrise ou points critiques de contrôle (CCP),
3. Etablir les niveaux cibles et les limites critiques pour s'assurer que chaque CCP est maîtrisé,
4. Etablir le système de suivi de la maîtrise des CCP,
5. Etablir les actions correctives à prendre quand le suivi indique qu'un CCP n'est plus sous contrôle,
6. Etablir les procédures pour vérifier que le système HACCP est efficace en donnant la preuve de la maîtrise effective des CCP,
7. Etablir la documentation concernant les procédures de vérification de la maîtrise des CCP et d'application des principes de l'HACCP.

L'application des principes HACCP consiste en l'exécution des tâches suivantes, telles qu'elles sont décrites dans la séquence logique d'application du HACCP [28], (Voir la figure 7).

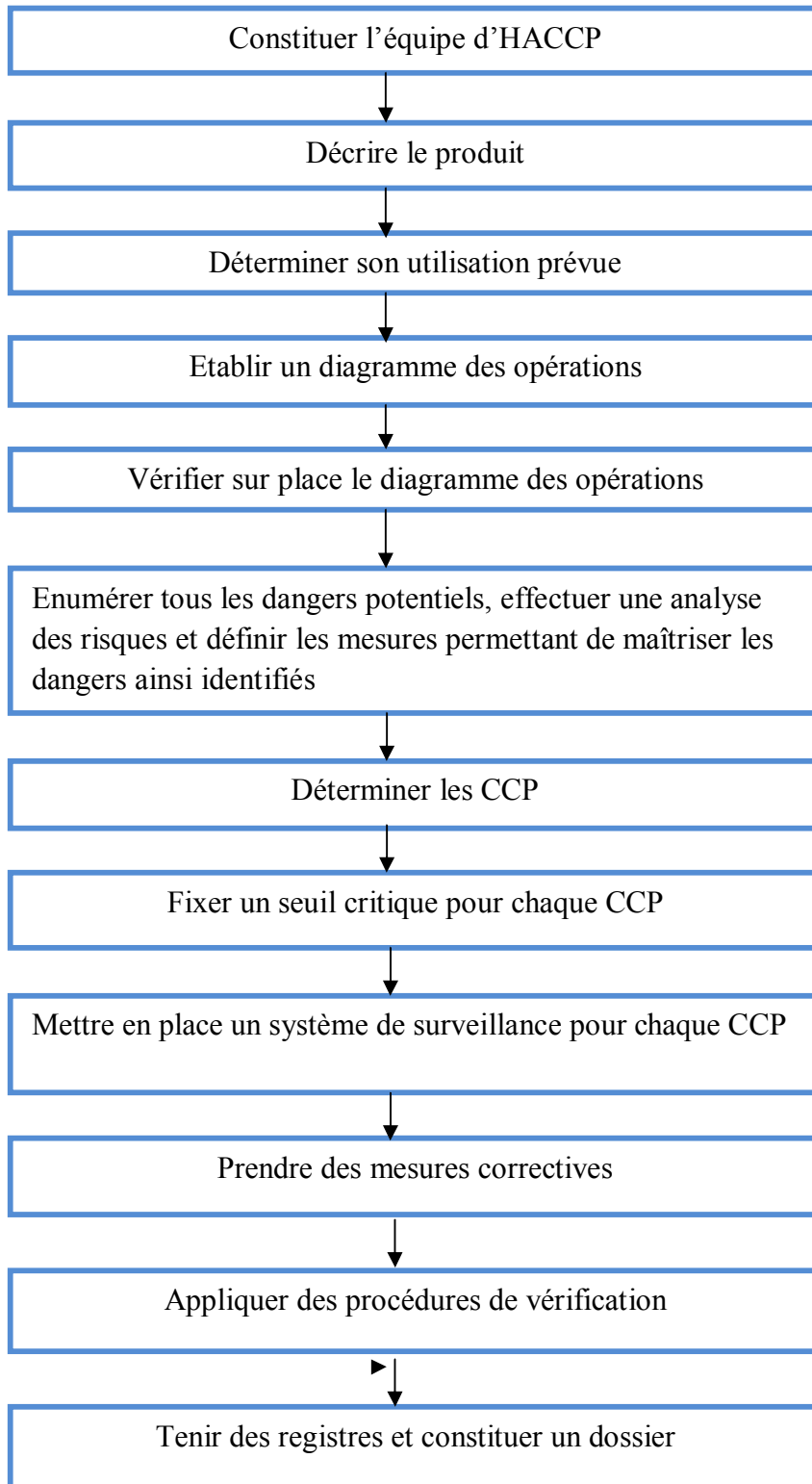


Figure 7 : Séquence logique d'application du HACCP [30]

Cette méthode se limite aux risques de contamination et ne permet pas de quantifier les risques. En effet, l'HACCP permet la prévention, l'élimination ou la réduction à un niveau acceptable des risques de contaminations physiques, chimiques et microbiologiques influençant sur l'hygiène des aliments [21, 25].

#### **IV.4 Méthode d'analyse AMDE /AMDEC :**

L'AMDEC est une méthode d'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs effets et de leur criticité. Définit comme étant une méthode inductive qui permet de réaliser une analyse quantitative et qualitative de la fiabilité ou de la sécurité d'un système [31].

L'origine de cette méthode remonte aux années 1950 aux États-Unis. Cependant, la véritable mise en application en Europe à un niveau important n'a débuté que dans les années 80 [33]. D'abord Largement utilisée par les constructeurs automobiles et leurs sous-traitants, mais aujourd'hui elle est pratiquée dans tous les secteurs d'activité. Elle permet de prévenir les défaillances potentielles d'un produit d'un processus de fabrication ou d'une organisation. Elle s'appuie sur une analyse méthodique des risques potentiels qui permet de les hiérarchiser afin de traiter les plus importants de manière préventive.

Cet outil a pour objectif de détecter les défaillances d'un produit, définir les actions entreprendre pour éliminer ces défaillances, réduire leurs effets et pour en empêcher ou en détecter les causes et documenter le processus du développement [32].

##### **IV.4.1 Types d'AMDEC :**

On trouve plusieurs types d'AMDEC, dont les plus répandue sont :

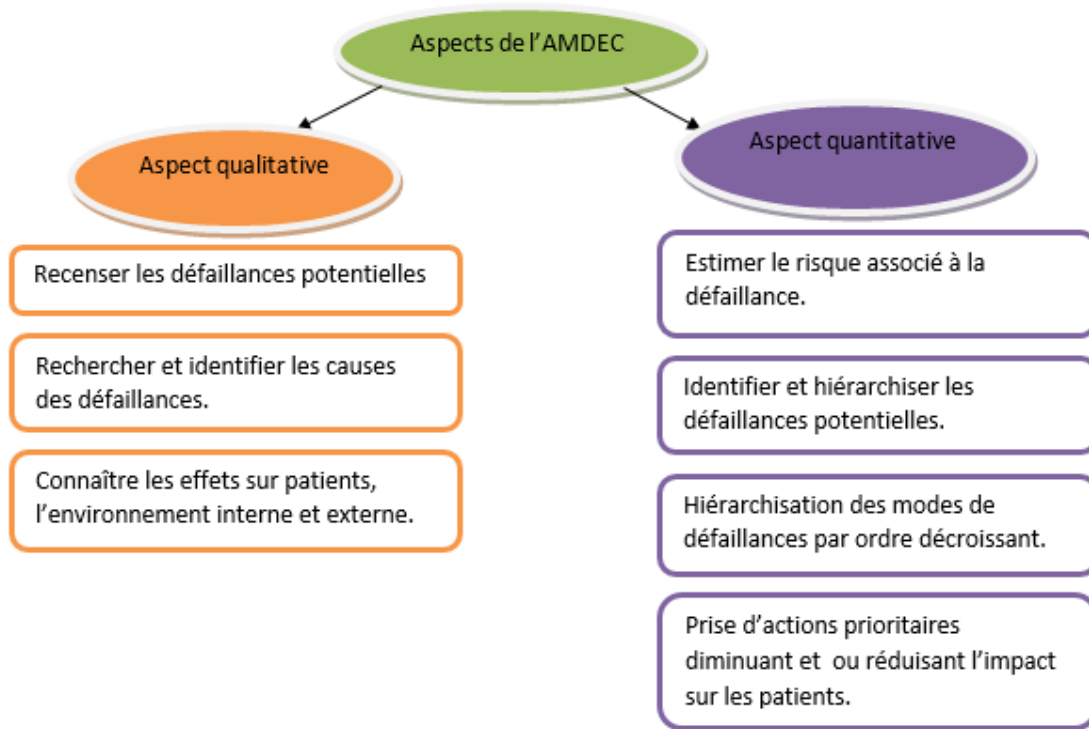
- L'AMDEC Produit qui s'intéresse aux risques de défaillances d'un produit. Elle est donc essentiellement orientée vers la fiabilité du produit et elle se fait dans le cadre du processus de conception [33].
- L'AMDEC Procédé de fabrication qui s'intéresse aux risques qui conduiraient un procédé de fabrication à ne pas fonctionner ou donner des produits non conformes[33].
- L'AMDEC Moyen de production qui permet d'anticiper les risques de non-fonctionnement ou de fonctionnement anormal d'un équipement, d'une machine [33].

- L'AMDEC Organisation s'applique aux différents niveaux du processus d'affaires du premier niveau qui englobe le système de gestion, le système d'information, le système production, le système personnel, le système marketing et le système finance, jusqu'au dernier niveau comme l'organisation de la dernière tâche de travail [34].
- L'AMDEC Service s'applique pour vérifier que la valeur ajoutée réalisée dans le service, correspond aux attentes des clients et que le processus de réalisation de service n'engendre pas de défaillance [34].
- L'AMDEC Sécurité s'applique pour assurer la sécurité des opérateurs dans les procédés là où existent des risques[34].

#### **IV.4.2 Variables et données :**

Pour commencer une maîtrise des risques avec l'outil AMDEC, il est nécessaire de connaître parfaitement les spécifications techniques du produit ainsi que son cahier des charges fonctionnel. L'observation de la fabrication et la formalisation de la méthode de fabrication de manière détaillée peuvent aussi être nécessaires pour mieux connaître chaque étape de la fabrication ou de l'approvisionnement concerné.

**Iv.4.2 Les Aspects de l'analyse :**



**Figure 8 : Les aspects de la méthodes AMDEC**

**IV.4.3 Principe et démarche :**

• **Principe :**

Le mode de défaillance est la manière dont un système peut venir à mal fonctionner.

Le principe de cette analyse consiste à recenser toutes les causes potentielles de chaque mode de défaillance et d'évaluer la criticité. Cette dernière résulte d'une triple cotation quantifiée :

- Note "G" : Gravité ou sévérité de l'effet du défaut ou de la défaillance,
- Note "O" : Occurrence ou fréquence d'apparition de la cause,
- Note "D" : Détection : probabilité de non détection de la cause.

L'indice de criticité est obtenu par le produit des trois notes :  $C = G \times O \times D$ .

C'est en prenant en compte ce facteur qu'il est possible de déterminer quelles actions sont à traiter en priorité pour ensuite décider **des actions correctives et préventives**.

Pour finir, une **nouvelle cotation des étapes corrigées** grâce aux actions correctives est réalisée. Cette cotation permettra de reclasser les modes de défaillance à traiter en priorité en fonction de leur nouvelle criticité.

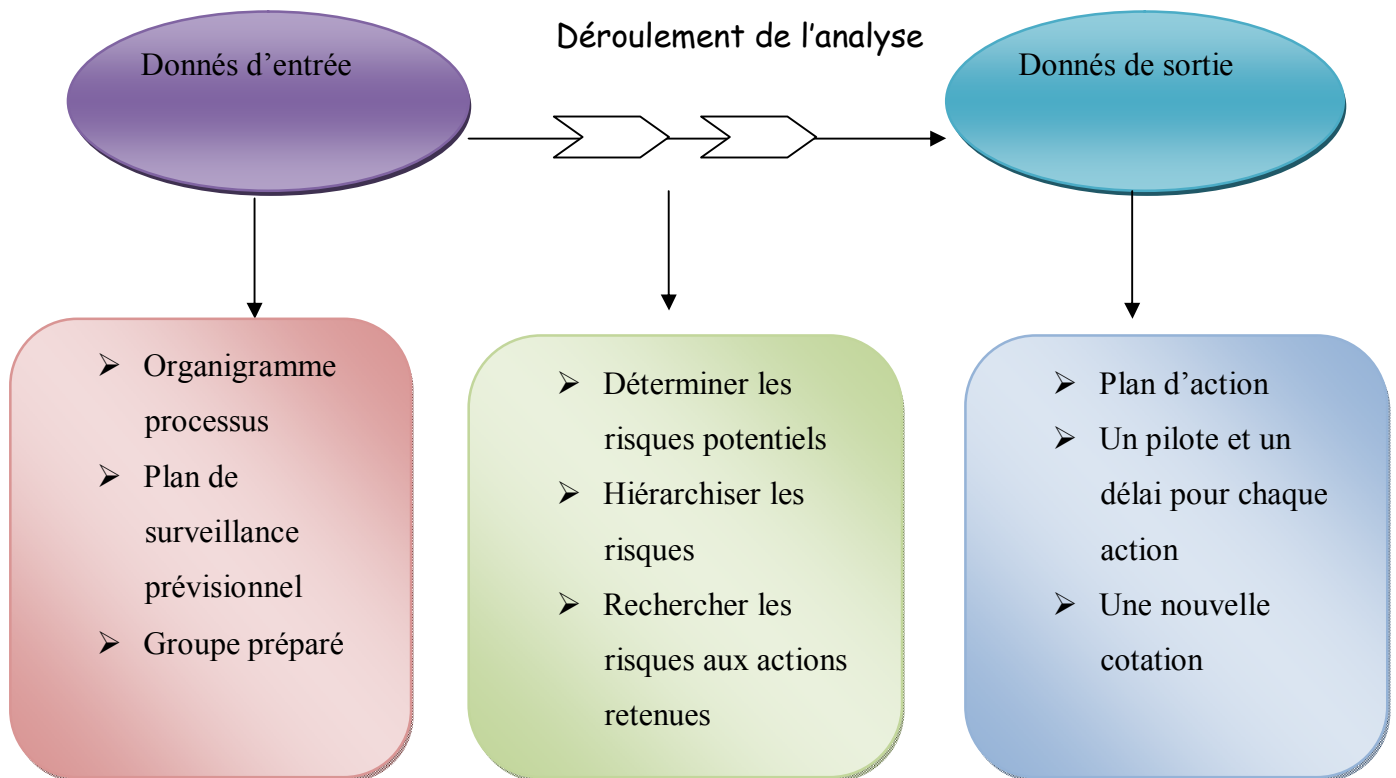


Figure 9 : Résumé schématique de l'AMDEC Processus

Le groupe projet d'une AMDEC :

L'AMDEC est une méthode participative, pluridisciplinaire, elle regroupe l'ensemble des fonctions intéressées par l'AMDEC, par exemple : le bureau d'études, production,

industrialisation, méthodes, achats, qualité... dont le but d'apporter la créativité nécessaire pour dénicher les défaillances possible, c'est le travail de fond et la rigueur pour mettre en forme les fruits du travail créatif et se focaliser sur les points importants.

Deux personnes jouent un rôle fondamental : [36]

**L'animateur** qui est le garant de la méthode AMDEC. Il n'est pas forcément spécialiste du domaine, mais doit au moins être parfaitement familiarisé avec le vocabulaire de la profession. Son rôle est de dérouler la procédure de l'AMDEC, et d'animer le travail de groupe ;

**Le pilote** qui est le garant de l'analyse. Spécialiste du domaine, il connaît parfaitement le sujet traité. Il est capable de mettre les notes d'évaluation et de trancher les conflits.

L'expérience montre qu'un nombre de cinq à six personnes est un bon compromis. Si le groupe est trop restreint, la créativité est trop faible, si le groupe est trop important, le risque de dispersion devient trop important.

- **Démarche**

La méthode s'inscrit dans une démarche en huit étapes (figure 10). Comme dans plusieurs démarches, il y a une phase préparatoire qui consiste en une collecte de données pour réaliser l'étude, la mise sur pied d'un groupe de travail et la préparation des dossiers, tableaux, logiciels.

### **Etape 1 : Initialisation**

Souvent négligée, cette première étape est pourtant primordiale. Son but est de bien préciser :

- Le sujet étudié
- L'objectif, les causes, les limites de l'étude
- La planification à respecter
- Le groupe de travail

### **Etape 2 : Analyse fonctionnelle**

Une défaillance est la disparition ou la dégradation d'une fonction .donc pour trouver les défaillances potentielles il faut connaître les fonctions.

Le but de l'analyse fonctionnelle est de déterminer d'une manière assez complète les fonctions principales d'un produit, les fonctions contraintes et les fonctions élémentaires

- Fonctions principales sont les fonctions pour lesquelles le système a été conçu, donc pour satisfaire les besoins de l'utilisateur
- Fonction contraintes répondent aux interrelations avec le milieu extérieur
- Les fonctions élémentaires assurent les fonctions principales, ce sont les fonctions des différents composants élémentaires du système [35].

Pour réaliser correctement l'analyse fonctionnelle il faut effectuer trois étapes principales :

1. Définir le besoin à satisfaire. Le principe consiste à décrire le besoin et la façon dont il est satisfait et comment il risque de ne pas être satisfait.
2. Définir les fonctions qui correspondent au besoin. Chaque fonction répond à la question à quoi ça sert ? La réponse doit comprendre un sujet et un verbe (ex un rasoir rase un couteau coupe). On peut alors déterminer la défaillance potentielle (le rasoir ne rase pas le couteau ne coupe pas).
3. Etablir l'arbre fonctionnel afin de visualiser l'analyse fonctionnelle. Très souvent les fonctions principales comportent des sous- fonctions où résultent un ensemble de fonctions élémentaires. D'où le besoin de l'arbre fonctionnel.

### **Etape 3 : Diagramme de Fabrication**

Les informations recueillies sont vérifiées par l'équipe AMDEC sur la ligne de fabrication aux heures de fonctionnement de l'atelier. Cette étape est très importante du moment que le diagramme de fabrication élaboré à l'étape précédente sert d'épine dorsale à l'étude AMDEC.

Cette vérification peut conduire à une correction éventuelle en cas d'absence de concordance entre ce qui a été écrit et ce qui est réalisé sur site[37].

#### Etape 4 : Analyse des défaillances

A partir de l'analyse fonctionnelle, la démarche consiste en une recherche :

Des modes de défaillances : Un mode de défaillance est la non réalisation d'une fonction quelconque dans des conditions prévues : pas, perte ou dégradation d'une fonction intempestive, et leurs effets [38], [39].

Des causes : il s'agit de l'évènement initiateur susceptible de conduire au mode de défaillance. Elle s'exprime en terme d'écart par rapport à la norme et se répartit par exemple dans les domaines suivants : hommes, milieu, documentation, organisation, technique. Pour identifier les causes de façon exhaustive, le diagramme cause/effet

(Voir figure 10) peut être utilisé.

Des effets : la conséquence relative à un mode de défaillance sur l'utilisateur.

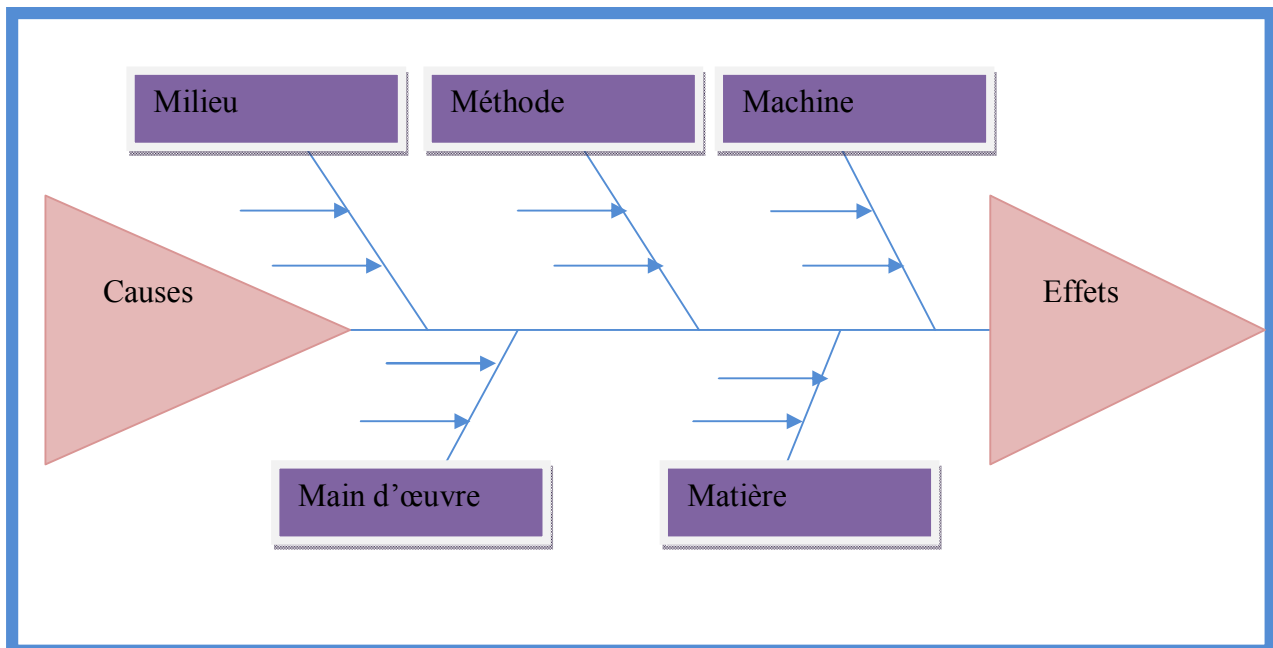


Figure 10: Diagramme d'Ishikawa

### Etape 5 : Evaluation de la criticité

La criticité, appelé aussi la cotation de défaillance, est évaluée à partir du trio cause-mode - effet de la défaillance potentielle étudiée selon certains critères :

- F : *La Fréquence d'occurrence* : il s'agit de la probabilité de défaillances l'utilisation du produit ou éventuellement en cours de production du produit.
- D : *La non-défectabilité de la cause de la défaillance* : Si le produit en cours de conception a une défaillance potentielle le plan de contrôle de conception aura plus ou moins de chance de la révéler.
- G: *La gravité de la défaillance* : il s'agit de l'importance des conséquences que la défaillance pourrait générer lors de son apparition éventuelle en cours d'utilisation du produit ou éventuellement au cours de sa production. [33]

On définit alors un « **niveau de priorité de risque** » (NPR) ou « **indice de criticité** »(C)ou IPR «**indice de priorité de risque** » qui sera le produit de ces trois notes

$$\text{IPR} = G \times F \times D$$

**Plus la criticité est importante, plus le mode de défaillance considéré est préoccupant.**

Dès que le niveau de priorité de risque dépasse 100, il faut déclencher une action corrective afin de ramener le NPR en dessous de la limite. Comme il est souvent difficile de modifier la gravité de l'effet sans une modification de la conception, on cherchera à agir prioritairement sur les deux autres notes en diminuant la fréquence d'apparition de la cause et en améliorant les possibilités de détection. Chaque action corrective doit préciser [36] :

- Quel est le type d'action envisagée ?
- Qui a la responsabilité de l'action ?
- Les notes espérées à l'issue de cette action.

Des grilles de cotation (voir partie pratique) sont constituées de façon à appliquer pour chaque défaillance le même référentiel de cotation, permettant ainsi une évaluation relative de la criticité des défaillances. Elles ne sont en effet pas standardisées, et l'équipe AMDEC peut être amenée à les adapter à l'étude, selon le type de produit ou de processus concerné.

**Etape 6 : La Hiérarchisation**

La difficulté essentielle d'une étude qui veut anticiper les problèmes et rechercher les solutions préventives provient de la très grande variété de problèmes potentiels à envisager. D'où le besoin d'une hiérarchisation, qui permet de classer les modes de défaillances et d'organiser leur traitement par ordre d'importance.

La hiérarchisation suivant l'échelle de criticité permet de décider des actions prioritaires. En effet, c'est une liste d'articles ou de processus critiques dont le classement est fait par ordre décroissant généralement en quatre catégories ( $C > 100$  ;  $100 > C > 50$  ;  $50 > C > 20$  ;  $20 > C$ ). Classement permet de moduler les actions préventives, leur priorité variant en fonction de la catégorie. Comme on peut établir un diagramme (figure 11) qui permet de faire apparaître les risques de défaillances détectés au cours de l'étude.

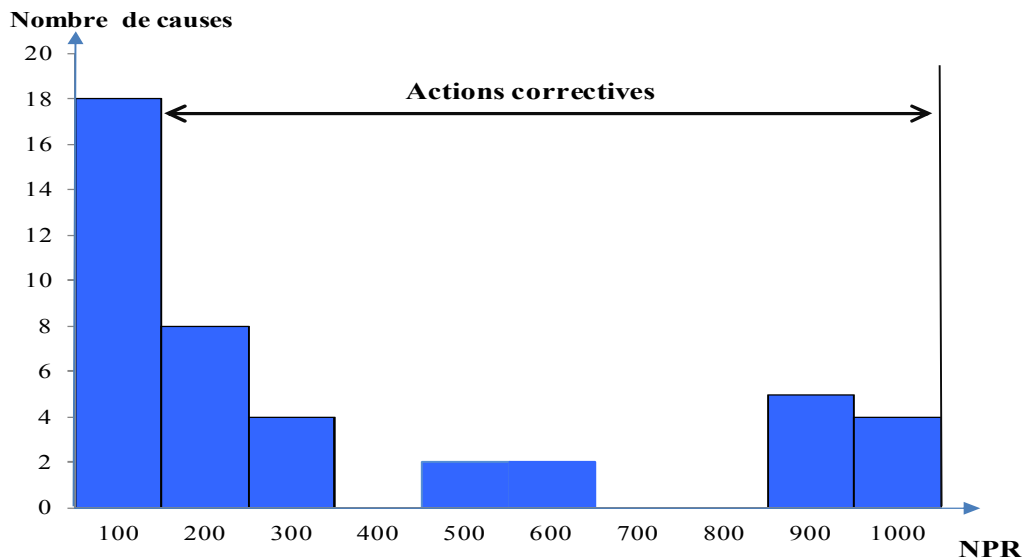


Figure 11 : La hiérarchisation des causes de défaillance [36]

**Etape 7 : Prise en charge des défaillances : «actions correctives et préventives »**

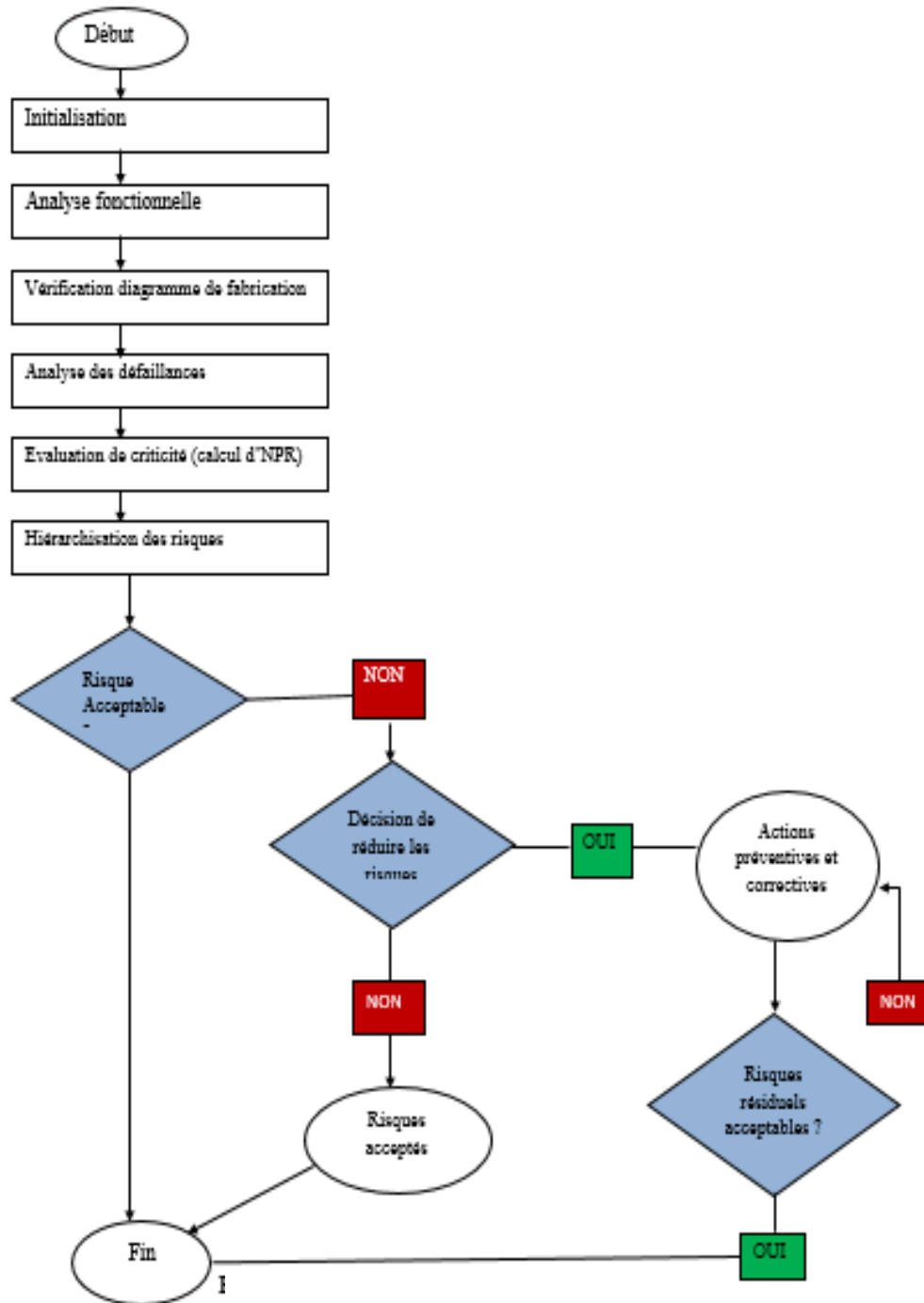
- **Action corrective** a pour but d'éliminer les causes d'une non-conformité, d'un défaut et de tout autre événement indésirable existant pour empêcher son renouvellement.  
L'objectif d'une action corrective est de remédier de façon durable à un dysfonctionnement **avéré** [40].
- **Action préventive** a pour but d'éliminer les causes de non-conformité, d'un défaut et de tout autre événement indésirable potentiel pour empêcher qu'il se produise.

L'objectif d'une action préventive est de prévenir un dysfonctionnement **potentiel**[40].

Après avoir classé les différents modes de défaillances en fonction de leur indice de criticité, il faut entreprendre une démarche préventive avec des actions correctives ou préventives au niveau des différentes étapes des processus. Des outils tels que le diagramme de Pareto, le brainstorming et le travail en équipe, doivent être appliqués pour une recherche efficace.

En effet, un nouvel indice de criticité est calculé de même façon que lors de la première évaluation, en prenant en compte les actions prises.

L'objectif est de déterminer l'impact et l'efficacité des actions prises. Le nouvel indice de criticité doit donc être inférieur au seuil de criticité.



Figures 12 : Les actions préventives et correctives de l'AMDEC

Pour pouvoir effectuer et appliquer l'AMDEC, des tableaux sont conçus spécialement pour le système étudié et préparés en fonction des objectifs recherchés, (voir tableau 5).

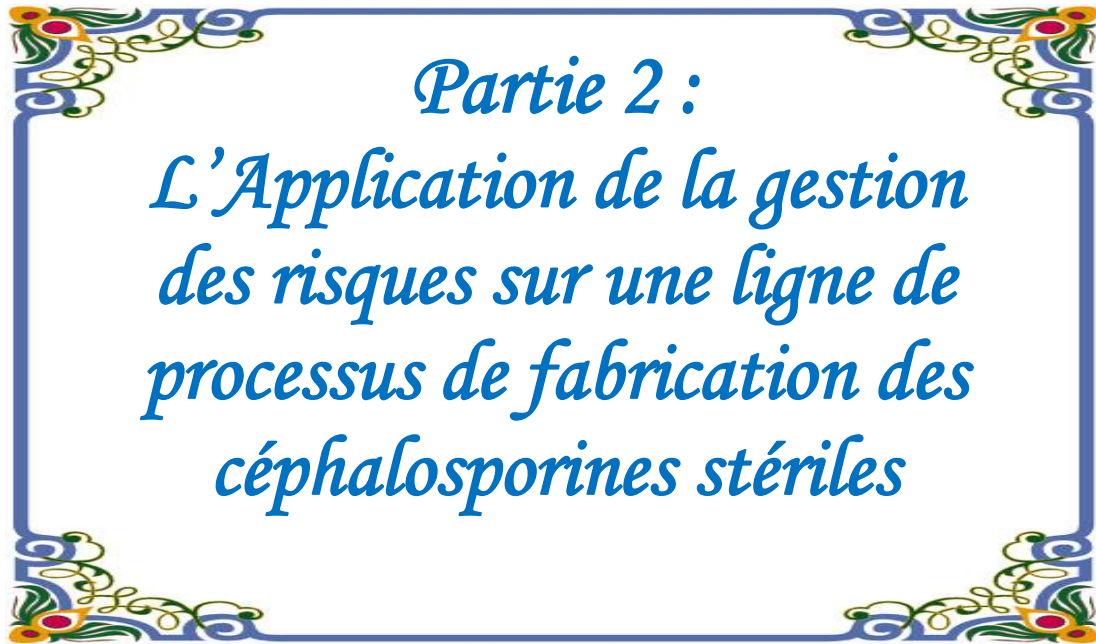
Identification des risques		Analyse des risques							Réévaluation de la criticité				
Opération de processus ou activité	Mode de défaillance	Effets	S	Causes	P	Contrôle mis en place	D	IPR	Actions préventives et correctives	G	P'	D'	IPR'

Tableau 5 : Tableau AMDEC-processus

**Etape 8 : Suivi des actions et rebouchage si nécessaire [36]**

A l'issue des étapes précédentes, on a établi une planification des actions à entreprendre. Il faut alors passer à la réalisation par les différents services de l'entreprise. Tout au long de la réalisation, l'animateur AMDEC veille au respect du calendrier. Il peut alors reformer une réunion au cas où un problème important viendrait à surgir.

Après mise en œuvre des solutions, il est impératif de vérifier si les objectifs visés sont bien atteints, notamment en ce qui concerne les indices NPR. Dans le cas contraire, il faut reboucler sur l'étude AMDEC.



*Partie 2 :*  
*L'Application de la gestion  
des risques sur une ligne de  
processus de fabrication des  
céphalosporines stériles*

## INTRODUCTION :

La gestion des risques permet un haut degré d'assurance et de qualité en industries pharmaceutiques. Grâce au processus d'analyse, d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques qualité associé à un processus, l'entreprise s'assure qu'elle a mis en place un système équilibré lui permettant de gérer les risques au quotidien.

A l'initiative de la direction, ou du moins avec son soutien, la gestion des risques fait partie des objectifs stratégiques des laboratoires « Pharma5 », cette démarche doit être proactive en accompagnant et en mobilisant l'ensemble du personnel de l'entreprise.

La gestion des risques représente ainsi pour l'entreprise une réduction des coûts non négligeables et un développement mieux maîtrisé. Les gains dus à la qualité du produit et l'amélioration du procédé permettent de diminuer le nombre de déviations, de réclamations et de non-conformité.

L'intérêt de ce travail est de mettre en place une démarche de gestion des risques efficace, performante, suivie et utile permettant ainsi d'analyser et de prioriser les risques, ce qui permet de réaliser un inventaire des risques et de se rendre compte de l'état de la ligne processus étudié.

La logique qui préside à cette partie est la suivante : nous commencerons la partie pratique par présentation de l'industrie pharmaceutique qui fait l'objet de notre étude et de répondre à l'utilité de la séparation de structure de fabrication des pénicillines des céphalosporines (formes stériles injectables). Ainsi présenter les efforts déployés par la société pour répondre aux exigences réglementaires approuvant la conformité des locaux, flux, matériels et équipements, dans le but de rassurer la sécurité, la qualité et l'efficacité du médicament.

La dernière partie, est consacrée pour l'analyse du risque sur la ligne de processus des poudres injectable stériles des céphalosporines, par l'outil de performance industrielle AMDEC-processus permettant de démontrer la maîtrise de défaillances liées à la sécurité des produits contre toute sorte de contaminations. Ainsi la mise en œuvre des actions qui peuvent être formalisées sous forme de procédures d'intervention en cas de déviations.

## **OBJECTIF :**

Le but de notre étude, à commencer afin de répondre à une exigence des bonnes pratiques de fabrication, qui oblige les industries pharmaceutiques de réserver des locaux autonomes à la production des médicaments particuliers comme certains agents hautement sensibilisants (exemple : des pénicillines), on vise de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées.

D'où la décision des laboratoires pharmaceutiques « Pharma5 », de séparer la production des deux sous familles des bêta-lactames « pénicillines-céphalosporines » pour plus de sécurité, on dédie une nouvelle structure de production pour les céphalosporines.

Dans cette optique, on a recours à l'application d'une démarche de management des risques sur l'unité de production des céphalosporines stériles, pour assurer l'élimination ou la réduction des risques de contamination croisée.

En effet, la méthode qu'on a choisie pour réaliser ce travail, est l'AMDEC-processus (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leurs Criticité) conçu spécialement pour identifier les risques potentiels liés à des défaillances dans le procédé de fabrication.

## **I. PRESENTATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :**

Le laboratoire pharmaceutique, PHARMA 5, 100% marocain présent dans 35 pays en Afrique et au Moyen-Orient. Il est le numéro 1 des industriels pharmaceutiques marocains en Afrique francophone avec 50% de parts de marché.

En 1985, le Docteur Abdellah LAHLOU FILALI donne corps à une ambition basée sur une vision : créer un laboratoire pharmaceutique marocain au service de la santé. Dès son démarrage, le laboratoire se positionne dans la production des médicaments génériques.

Une position nourrie par un engagement ayant pour finalité de démocratiser l'accès aux médicaments. L'enjeu était double : produire un médicament conforme aux standards internationaux et l'offrir aux malades et aux professionnels de la santé à un prix accessible. D'où l'obligation pour le fondateur du laboratoire de focaliser ses efforts sur le processus de fabrication, tout en développant une politique des ressources humaines axée sur l'émergence des compétences.

Grâce à des investissements continus dans un outil de production à la pointe de la technologie et à des ressources humaines qualifiées, le laboratoire pharma5 met à la disposition des patients plus de 370 présentations pharmaceutiques, réparties en plusieurs familles thérapeutiques.

Le laboratoire est aujourd'hui un acteur majeur du secteur pharmaceutique au Maroc. Avec plus de 1200 collaborateurs, le groupe occupe une place de leader dans le développement et la production de médicaments génériques au Maroc, en Afrique et dans la région MENA [41].

En 2015, pharma5 a mis sur le marché un premier médicament anti-hépatite C 100% marocain, après plusieurs mois de développement. Il s'agit d'une grande première nationale et régionale grâce à un partenariat entre le ministère de la santé et le laboratoire Pharma 5.

Un site spacieux a été installé à Ouled Saleh, d'une surface de 23000 m<sup>2</sup> sur lequel la production a commencé en 2004, il est composé de :

- ✓ Unité des pénicillines orales et stériles : comprimés dispensables, poudre pour suspension orale (sachets et flacons), comprimés, poudre pour usage parentérale, ampoules injectables.
- ✓ Unité des céphalosporines : formes stériles injectables, formes sèches orales.
- ✓ Unité des formes liquides et pâteuses : suspensions buvables, sirops, gouttes buvables, suppositoires /ovules, crèmes, pommades, gels.
- ✓ Unité des formes sèches non bêta-lactames : comprimés, gélules, sachets, poudres pour suspension buvable.
- ✓ Laboratoire de contrôle qualité et de recherche et développement.
- ✓ Utilités pharmaceutiques : station de traitement d'eau, système d'HVAC et d'air comprimé...

## II. PARTICULARITES DES BETA-LACTAMES :

Les bêta-lactames comprennent : les pénicillines, les céphalosporines, penems, Carbacephems, Monobactams, sont des antibiotiques inhibiteurs de la croissance des bactéries, en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. Ils partagent une structure chimique de base qui inclut trois carbones avec un azote aminé cyclique, c'est une structure connue comme un noyau bêta-lactame.

Des réactions allergiques associées aux pénicillines et non pénicillines bêta-lactames vont de l'éruption cutanée à des réactions anaphylactiques qui peut être fatale. Les IgE, anticorps déclenchent les réactions d'hypersensibilité immédiate qui sont responsables des symptômes de la fièvre des foins, l'urticaire, l'asthme, et choc anaphylactique. Ces réactions d'hypersensibilité médié par les IgE sont de préoccupation importante car ils peuvent être associés à une morbidité et une mortalité importantes.

Il est évident que certains patients avec des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline peuvent aussi faire l'expérience de réactions à médiation des IgE à d'autres bêta-lactames, tels que les céphalosporines et les penems.

L'un des principaux problèmes associés à la fabrication de ces médicaments est leur tendance à contaminer l'un l'autre si ce n'est pas correctement séparé. C'est pour cela la FDA (Food and Drug administration) a émis une série de recommandations aux fabricants des antibiotiques afin de minimiser le risque de contamination croisée. En conséquence, les fabricants doivent prendre les précautions extrêmes pour s'assurer que la fabrication de pénicilline se déroule dans les installations entièrement distinctes.

Pour prévenir la contamination croisée au niveau de l'unité de production des formes injectables stériles des bêta-lactames et pour une meilleure sécurité de la santé des patients, les laboratoires Pharma 5 ont dédiés une nouvelle structure de fabrication pour les céphalosporines formes stériles injectables et formes orales, répondant aux exigences réglementaires.

## II.1 Contexte réglementaire :

Les autorités de réglementation à travers le monde ont créé des règles et des lignes directrices dans le cadre de bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour prévenir la contamination croisée et afin de protéger les patients et les travailleurs. Étant donné que ces directives ne cessent d'évoluer, de changer et d'améliorer des technologies de fabrication en tant que les médicaments deviennent plus spécialisés ou puissants.

Mais ces règlements sont largement similaires, elles dépendent aussi de la particularité du produit fabriqué. Par exemple, pour un médicament stérile qui sera injecté à un patient, il est nécessaire de répondre à des normes beaucoup plus élevées de stérilité qu'un médicament non stérile.

Alors pour aider les fabricants appliquer convenablement les réglementations sur les différents types de produits, la FDA met souvent des documents de conseils censés pour décrire ce que l'agence voit en tant que pratiques recommandées et acceptables.

La FDA a achevé ses recommandations sur la fabrication d'antibiotiques afin d'empêcher la contamination croisée des produits pharmaceutiques finis et API (Active Pharmaceutical Ingredients) avec les non pénicillines bêta-lactames.

Tant la pénicilline et non pénicillines bêta-lactames peuvent initier des réactions d'hypersensibilité d'origine médicamenteuse chez certains patients qui peuvent entraîner la mort, l'US Food & Drug Administration a émis une série de recommandations aux fabricants d'antibiotiques afin de minimiser le risque de contamination croisée.

En 1996, la FDA a proposé de prolonger les lignes directrices existantes pour la séparation de fabrication au-delà de la pénicilline pour couvrir les céphalosporines et d'autres antibiotiques [42]. En 1 Avril 2013, la FDA a mis en place des lignes directrices nécessitant la séparation de la fabrication des pénicillines des autres médicaments y compris les non pénicillines bêta-lactames[43,44].

Ce dernier cadre réglementaire des GMP [45], destiner aux fabricants des produits pharmaceutiques finis et APIs, y compris les services de conditionnement, est similaire à des lignes directrices pour les pénicillines, et comprend les exigences suivantes :

- La conception des installations devraient veiller à ce que la fabrication, la transformation et l'emballage de l'un quelconque des cinq classes sensibilisants des non pénicillines bêta-lactames( par exemple les céphalosporines) sont isolés de celles utilisés pour d'autres produits pharmaceutiques pour usage humain, afin d'éviter la contamination entre les différents non pénicillines bêta-lactames, ainsi que la contamination de toute autres produits par les non pénicilline bêta-lactames.
- Les systèmes de traitement de l'air pour les non pénicillines bêta-lactames doivent être distincts de ceux utilisés pour d'autres drogues à usage humain.
- La fabrication spécifique de chaque classe des non pénicillines bêta-lactames ne nécessitent pas de séparation des installations et de système de traitement d'air, à condition leurs fabrication se fait « par compagne » et les protocoles de nettoyage doivent être valides.
- Les fabricants doivent tester les médicaments non pénicilline où la possibilité d'exposition à la contamination croisée existe, et leurs interdit de commercialiser ces produits si les niveaux détectables de la pénicilline se retrouvent.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a créé des règlements similaires pour la mise à jour de leurs bonnes pratiques de fabrication : « Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes doivent être réservés à la production de médicaments particuliers, comme certains agents hautement sensibilisants (par exemple les pénicillines) ou des préparations biologiques (par exemple obtenues à partir de microorganismes vivants).La production de certains autres médicaments (comme certains antibiotiques, certaines hormones, certains cytostatiques, certains médicaments hautement actifs) ou de produits non médicamenteux ne devrait pas s'effectuer dans les mêmes locaux. Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications "par campagne" dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées. La fabrication de substances chimiques dangereuses, tels que les pesticides et les herbicides, ne peut s'effectuer dans des locaux où l'on fabrique des médicaments ».

Bien que FDA n'ait pas délivré des BPF spécifiques aux API, l'agence a fourni des conseils aux fabricants dans la ligne directrice de l'industrie, ICH Q7, bonnes pratiques de fabrication pour les ingrédients pharmaceutiques actifs, parce que certaines API sont des composés sensibilisant peuvent provoquer un choc anaphylactique.

La ICH Q7, recommande d'utiliser des zones de production réservées, inclure les installations, des systèmes de traitement d'air et/ou des équipements de production, pour des substances hautement sensibilisantes telles que les pénicillines ou les céphalosporines.

Alors pour entamer une analyse de risque préventive efficace sur la ligne des poudres injectables stérile, il faut tout d'abord réalisé un audit qui doit faire preuve que la conception des installations, des utilités, et des équipements ont été conçues en accord avec les exigences des BPFs/GMPs.

## **II.2 Audit d'unité des poudres injectables stériles**

La plupart de processus de fabrication des produits stériles sont effectués dans la salle blanche.

Une salle blanche peut être définie comme une salle dans laquelle la concentration des particules, et d'autres conditions environnementale, tel que la température, l'humidité et la pression sont contrôlées.

Ce type d'environnement est une exigence pour la fabrication de produits aseptiques afin de minimiser le risque de contamination microbiologiques, particulaires, et pyrogènes. Parmi les points importants à traiter en cours de la construction d'une salle blanche sont la conformité du système de traitement d'air et le type de la surface du matériel utilisé. L'espace nécessaire doit être disponible dans la salle blanche pour que toutes les opérations et les procédures puissent être effectuées correctement, ainsi que les équipements et d'autres articles introduits devrait être considérées puisqu'ils peuvent influencer la performance des salles blanches.

La qualification de la conception des structures est encore en cours d'installation, mais ça n'empêche de citer quelques critères d'acceptation en se référant à **l'annexe 1 : fabrication des médicaments stériles** des bonnes pratiques de fabrication : bulletin officiel N° 2014/1bis : Fascicule spécial daté de Janvier 2014.

**Les locaux :**

Les locaux sont disposés selon un ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon le niveau de propreté requise.

Les cloisons sont amovible a âme incombustible constitués de panneaux modulaires, parfaitement étanches, isolantes, elle offre des surfaces totalement lisses, faciles à nettoyer et elles sont très résistante aux chocs, élaborées à partir de matériaux n'émettent pas de particules et stables dans le temps, elles sont destinés à la réalisation des parois des salles blanches les plus pointues dans les domaines de la lutte contre la contamination microbiologique.

Les faux plafonds parfaitement étanches, isolants, offre des surfaces lisses faciles à nettoyer.

Les portes ont la distance au minimum au sol avec un système de guillotines pour soutenir la condition de la surpression dans la salle, leurs fermeture latéralement lisses, pour réduire l'accumulation de poussière et facilite leurs nettoyage.

La surface extérieure des portes est lisse, imperméable et sans fissures ou coins difficiles à nettoyer.

Fenêtres s'adaptent à la largeur des panneaux alors qu'ils ne génèrent aucune épaisseur de l'enveloppe à l'égard de ceux-ci. Les luminaires fluorescents sont placés en retrait scellé donc ne génèrent pas un au-dessus de l'épaisseur des faux plafonds.

Les éviers et les canalisations d'évacuation sont exclus des zones de classe A/B utilisés pour la répartition aseptique.

L'air fourni à l'environnement par le biais d'un filtre HEPA terminal, qui est équipé par des alarmes visuelles pour indiquer toute déviation des différences de pression.

La pression différentielle respecté entre l'ambient/SAS et SAS/salle de test est de pas moins de 10 à 15 pascalle.

L'interphone ou le système de communication fourni doit être conçu de manière à permettre l'utilisation en mode libre ou leur conception devrait faciliter la désinfection.

Le fonctionnement des passes plats est conforme aux spécifications, avec un bon fonctionnement de la ventilation.

Commande d'une centrale de pesée au niveau d'unité des poudres stériles pour la vérification des quantités livrées et d'éviter la perte de produit (risque industrielle).

**Flux matières et articles de conditionnements :**

Les flux de matières et des articles de conditionnement doivent être conçues de manière à éviter les confusions ou la contamination.

Les zones de conditionnement doivent être bien éclairée, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.

**Plan d'action :**

Il était soulevé quelques remarques en ce qui concerne la confusion des flux des AC II aire libérés avec ceux non libérés lors de leurs transfert chacun a son endroit précisé ainsi la confusion des flux des MP non libérés vers son niveau de préparation.

Pour éviter le croisement des flux entre AC II aire libérés destinés à la production et les AC II aire non libérés destinés au magasin, une rectification à ce sujet est apportée au plan des flux, en précisant que seuls les AC II aire libérés auront accès à l'unité des céphalosporines.

Quant au risque de transfert via le monte de charge de la MP destinée à la zone de stockage quarantaine située au niveau -2 vers les locaux de production de 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> étage est éliminé car le monte de charge n'a pas d'ouverture au niveau du 1<sup>er</sup> étage (Formes orales) et que son ouverture donnant sur l'atelier du conditionnement secondaire au niveau du 2<sup>ème</sup> étage ( formes injectables stériles) ne peut engendrer aucun risque du fait que ce dernier est physiquement séparé des locaux de production.

**Flux des déchets :**

Planification d'un timing pour l'évacuation des déchets pour éviter le chevauchement des flux MP/AC Iaire ainsi d'éliminer le risque de contamination croisée



**Les équipements :**

Les équipements et tous les autres objets utilisés dans les zones à atmosphères contrôlés sont soumis à des exigences spécifiques pour permettre le respect des classifications environnementales nécessaires.

Le matériel de production ne doit pas présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne devraient pas réagir avec ceux-ci, ni les absorbés ni libérés des impuretés.

Le matériel de fabrication est conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux.

Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées.

Lorsque une intervention mineur de maintenance est effectuée au sein de la zone d'atmosphère contrôlée, et que les conditions de propreté requises et/ou de stérilité n'ont pas été maintenues, dans ce cas une procédure de nettoyage doit être établie pour écarter tous les risques de contamination pour les produits.

En cas d'une intervention critique, il faut tout d'abord établir une demande de «change control» afin d'évaluer les impacts qui touche tous les domaines (réglementaires, marketing, recherche et développement, ressources humaines, documentation, qualité/ sécurité/ Produit.....).

Les équipements et processus de fabrication doivent être conçus et exploités de manière à prévenir toute contamination.

Toutes les caractéristiques requises jugées importantes lors de la conception d'un Processus ou en choisissant un équipement devraient être clairement définies et documentées sur les processus « Besoins et exigences réglementaires ».

Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être conçues, construites et entretenues en vue d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée. L'eau destinée aux préparations des injectables doit être produite, stockée et distribuée de façon à inhiber la croissance de micro-organismes avec une circulation constante à une température supérieure à 70°C.

**Personnel :**

Il faut signaler que la production n'est pas encore commencée, d'où la nécessité d'habiliter préventivement les personnels dignes pour travailler au niveau de l'unité de production des médicaments stériles, ils doivent recevoir une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles et les sensibiliser de la criticité du poste.

Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au minimum, surtout au moment de la fabrication aseptique. Les inspections et les contrôles doivent s'effectuer dans la mesure du possible de l'extérieur des zones.

Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Il doit être demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de médicaments stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants en nombre ou de types anormaux. Des contrôles médicaux périodiques sont souhaitables en vue de rechercher ces cas. Les actions à entreprendre vis-à-vis des opérateurs qui pourraient présenter un risque microbiologique excessif doivent être décidées par une personne compétente, désignée à cet effet.

Les montres, bracelets, le maquillage et les bijoux doivent être exclus des zones d'atmosphère contrôlée.

Le changement et le lavage des vêtements doivent être effectués selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.

Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux fabrications et aux classes des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations.

Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

**Classe D** : les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés.

Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

**Classe C** : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts.

Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit, pratiquement pas libérer ni fibres ni particules.

**Classe A/B** : une cagoule doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés.

Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants.

Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement pas libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.

### **Les visiteurs :**

Les visiteurs ne peuvent pas pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avérait indispensable, une information suffisante devrait leur être donnée au préalable, en particulier au sujet de l'hygiène personnelle et des éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs (une blouse jetable, d'une charlotte et des surhausses.) et ils sont accompagnés par un membre du personnel et informés par les règles à respecter.

Etablir une fiche signalétique et informative pour les personnes non titulaires (Stagiaires, sous-traitants), qui s'engagent à respecter les règles mises en vigueur par la société, en s'appuyant sur les volets suivants :

- Mesures hygiéniques à respecter par le visiteur
- L'état de santé du visiteur (allergie vis à vis d'un des produits fabriqués)
- Interdiction à l'accès des zones d'atmosphères contrôlées.

**Désinfection :**

La désinfection est l'un des importantes étapes qui permette d'éviter la contamination croisée d'où la nécessité d'utilisation des procédures écrite de nettoyage ainsi avoir des personnels habilités pour faire ce travail d'une manière efficace.

Il faut utilisés des désinfectants stériles au niveau de la classe A et B de différent types pour éviter le développement des souches résistantes, ainsi elle doit être suivis par une surveillance microbiologique après chaque vide de ligne.

Les désinfectants et détergent utilisés doivent être stockées pour une durée déterminée et conservées dans des récipients nettoyés au préalable.

La fumigation des zones d'atmosphère contrôlée peut être utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles.

### **III. METHODOLOGIE**

#### **III.1 Choix de la méthode de travail :**

Les laboratoires pharmaceutiques PHARMA 5, adopte la méthode d'analyse du risque AMDEC ( Analyse des modes de défaillances de leurs effets et de leurs criticité), vue son efficacité pour prévenir les risques potentielles liés à un produit ou à un processus de production, en prenant en compte les expériences et les compétences de chacun des membres du groupe impliqués dans le processus de production quel qu'il soit, l'on parvient à une analyse relativement complète et rigoureuse.

D'où mon choix d'appliqué cette méthode dès la phase de conception dont on peut apporter des modifications à un stade précoce de notre étude.

La recherche des causes et des conséquences d'une défaillance permet d'aboutir à un travail exhaustif qui permettra alors de corriger ou de prévenir les problèmes liés à la production des poudres injectables stériles. On obtiendra ainsi un système plus fiable et des failles qui peuvent être gérées.

#### **III.2 Les étapes de l'analyse**

##### **III.2.1 Etape 1 : Equipe AMDEC**

Les laboratoires PHARMA5 m'a consacré pour la réalisation de ce travail une équipe qui est composée de différentes personnes compétentes

- Mr, M.AKIOUD : Responsable du Département de Management Qualité.
- Mr, A.KATTAS : Responsable de production de l'unité des médicaments stériles des bêta-lactames et Responsable du Service de Maintenance et de Qualification, PHARMA5.
- Mme, F. ELHARTI : Responsable de la production des Formes Sèches, PHARMED.
- Mme, R. CHAGHAF : Pharmacienne thésard chargée de la mission d'Application de l'Analyse du Risque Qualité sur la Ligne de Production des Poudres Injectables Stériles, PHARMA5.

### III.2.2 Etape 2 : Diagramme de Production

Le diagramme de fabrication présente toutes les étapes établies afin de produire un produit stériles répond aux exigences recommandées.

L'intérêt de cette étape est le fait de comparer entre ce qui est écrit au niveau du dossier de fabrication et ce qui est réellement réalisé.

Afin de déterminer les risques au cours du processus de production, les étapes de ce processus ont été listées, en s'assurant qu'elles correspondaient bien à la réalité du terrain.

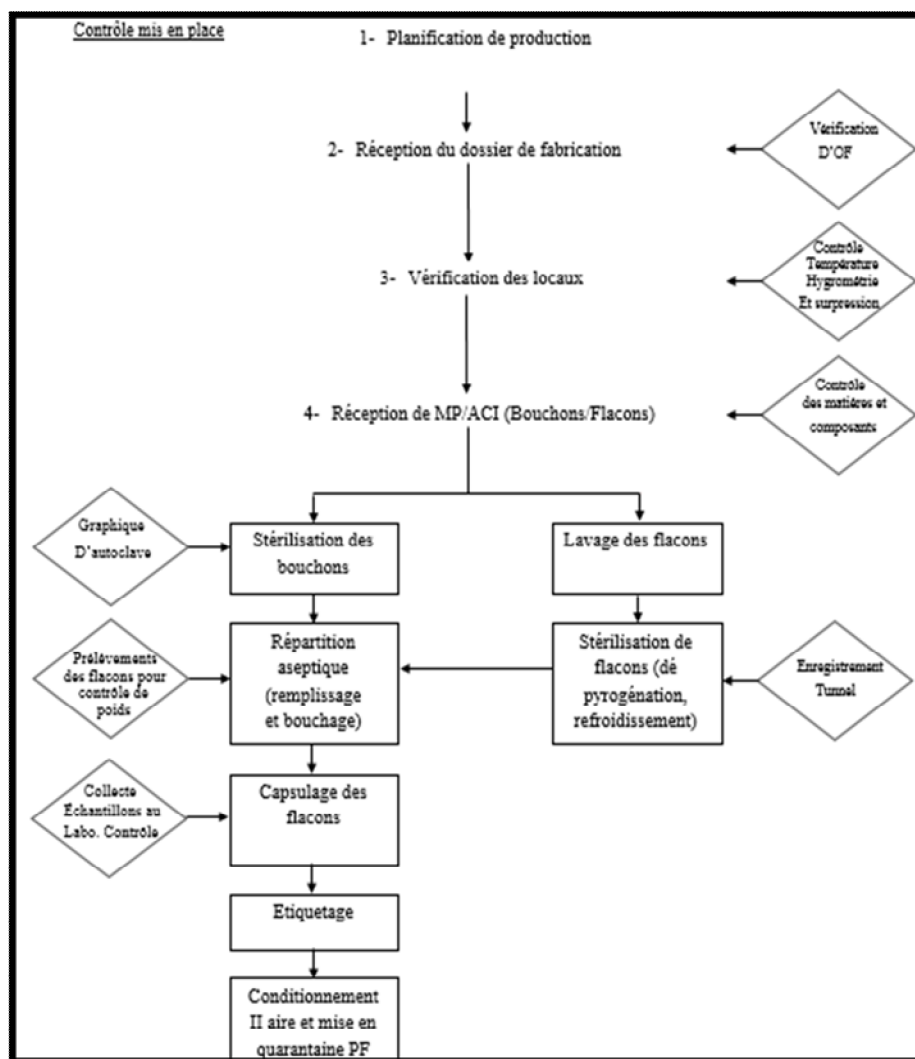


Figure 14 : Diagramme de fabrication des poudres injectables stériles

Il est essentiel de définir les fonctions de chaque étape critique du processus de fabrication, pour pouvoir soulever les failles du système qui pourraient influencer à la conformité du produit.

La conformité des locaux :

Les locaux sont séparés à l'aide d'un système HVAC, en anglais « Heating Ventilation Air Conditioning », c'est un système de climatisation et de traitement d'air, il joue un rôle très important dans une unité pharmaceutiques.

Il a pour objectif, la ventilation (aération) et la climatisation (maintenance de l'humidité et la température de l'atmosphère dans les plages préétablie). En plus, il permet la filtration d'air en limitant le nombre de particules en suspension et la régulation des flux d'air pour établir les gradients de pression entre les locaux, voir schéma démonstrative du système de traitement d'air ( figure15).

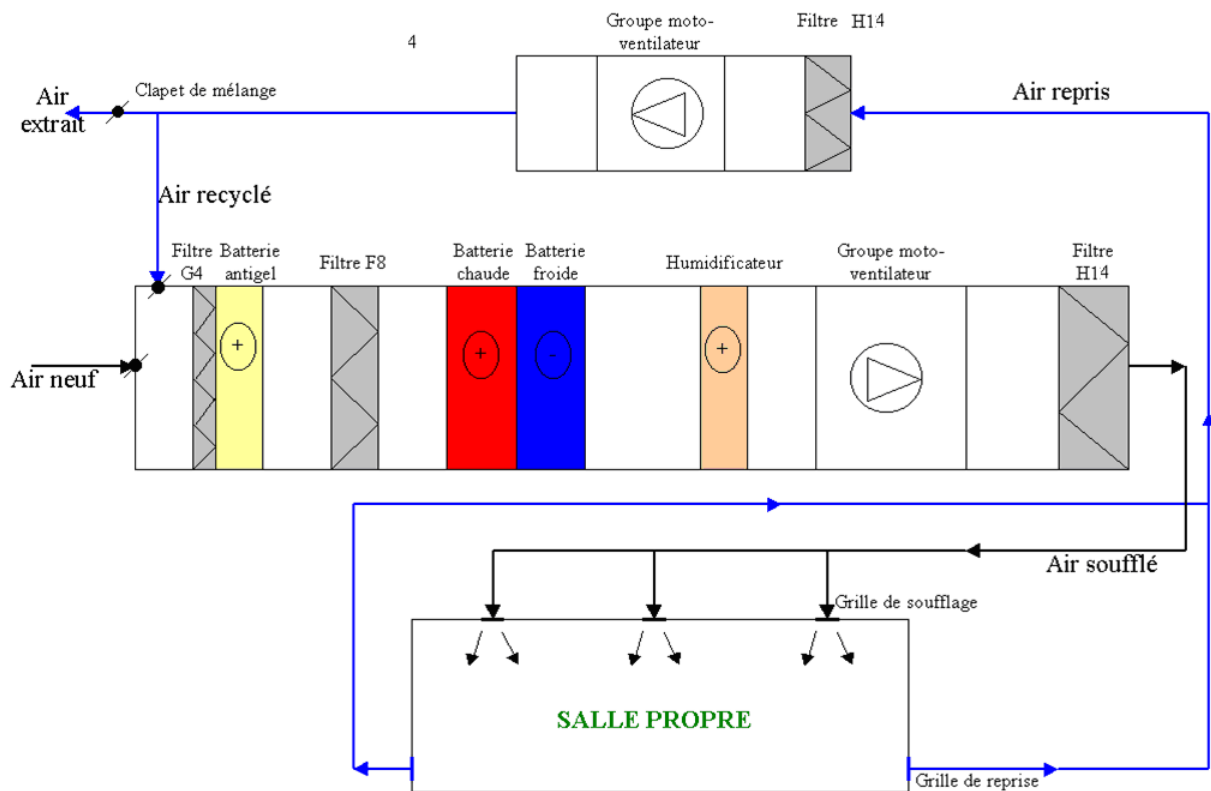
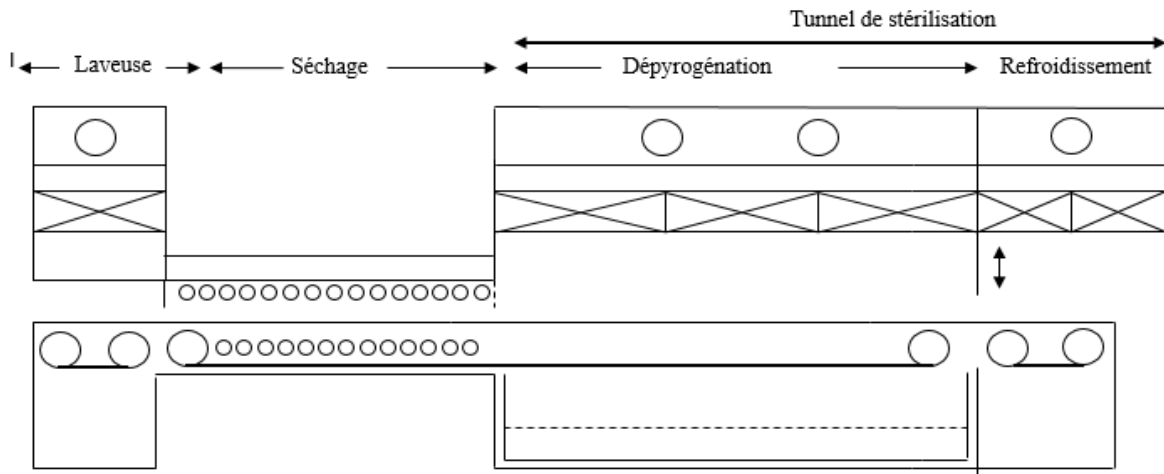


Figure 15 : Schéma de système de traitement d'air HVAC. (Voir annexe 1)

Stérilisation des flacons :

Les flacons préalablement lavés, ils sont transportés par un convoyeur vers tunnel de dépyrogénéation, ce dernier est utilisé dans les lignes de remplissage pharmaceutiques pour stériliser des récipients en verre avant qu'ils soient remplis de manière aseptique, il est composé de 3 étapes une de séchage, stérilisation et refroidissement.

*Principe* : c'est un procédé visant à la réduction du niveau des endotoxines, à la chaleur sèche. Dans ce cas, l'air chaud est filtré et envoyé sur les flacons à stériliser à une température atteinte environ 300°C. A la zone de refroidissement les capacités du verre sont refroidies sous l'effet d'un courant aérien purifié jusqu'à 37°C.



Figures 16 : Schéma du tunnel de stérilisation

La répartition aseptique :

Cette étape du processus se déroule dans une salle propre (classe A), composée de deux étapes primordiales : le remplissage de la poudre au niveau des flacons transmissent ensuite le bouchage qui s'effectue à l'aide de la micro-doseuse MD (sous la hotte à flux laminaire (voir figure 17)). Elle est conçue pour éviter la contamination particulaire, microbienne. De l'air passe à travers les filtres HEPA puis diffusé en flux laminaire vertical

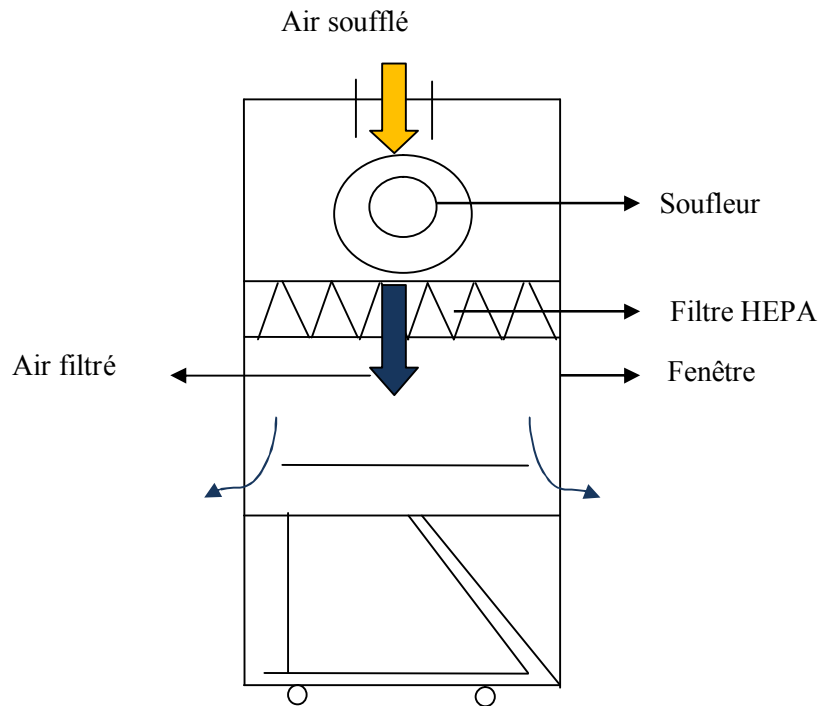


Figure 17 : Hotte à flux laminaire vertical

### III.2.3 Etape 3 : Identification des causes potentielles

La construction d'un diagramme causes/effets (diagramme d'Ishikawa), présenté dans la figure 18, a permis de faciliter l'identification des facteurs de cause éventuels d'une contamination croisée des produits stériles, en les classant dans les cinq grandes familles des 5M (Matière, Milieu, Matériel, Méthode, et Main d'œuvre).

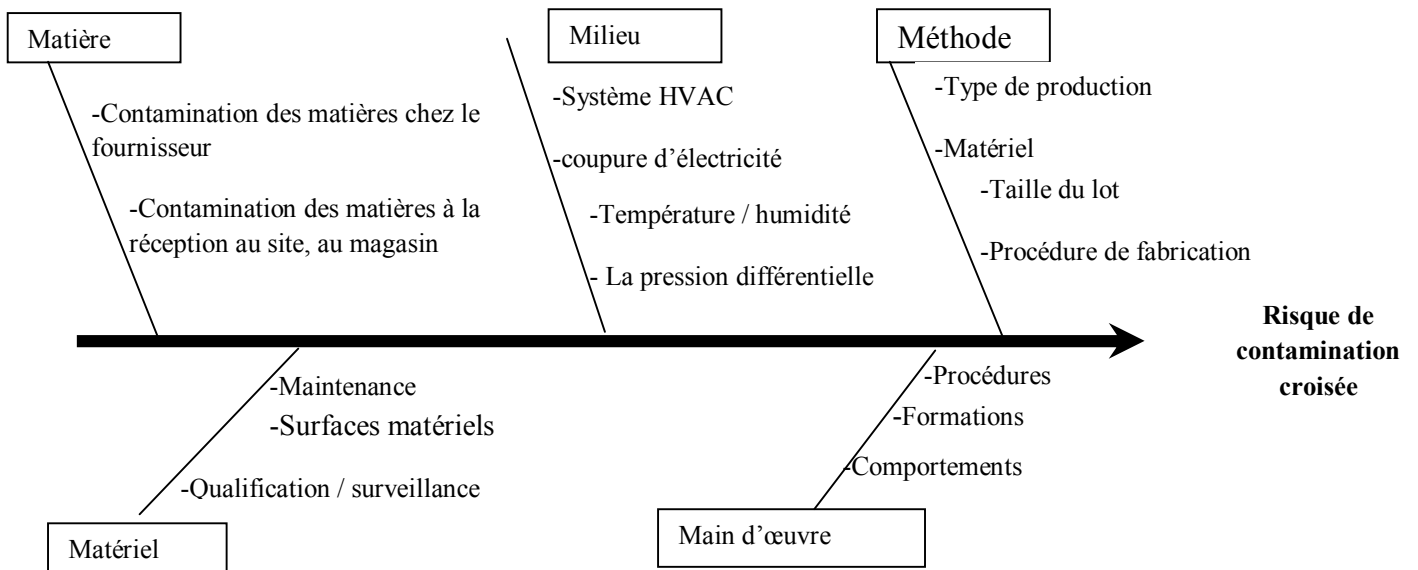


Figure 18 : Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée des poudres injectables stériles

### **III.2.4 Etape 4 : Elaboration d'une grille de cotation**

Dans l'optique de définir des priorités sur les actions correctives à mettre en place, un facteur de criticité a été attribué à chacune des causes listées à l'étape précédente. Ce facteur de criticité résulte du produit de trois indices évaluant, pour chaque cause, sa gravité, son occurrence (ou probabilité) et sa détectabilité.

Pour rationaliser l'évaluation de chaque critère, une grille de cotation a alors été construite (figure 19)

Probabilité de fréquence		Proposition	
9	<b>Fréquent (haute probabilité d'occurrence)</b>	Est apparu plusieurs fois dans l'expérience ou le contrôle, un contrôle final est requis.	<b>1 fois par semaine ou plus</b>
7	<b>Modéré</b>	Est apparu quelque fois dans l'expérience ou le contrôle. Un IPC est requis pour éviter le défaut	<b>1 fois par mois</b>
5	<b>Occasionnel</b>	Est apparu quelques fois dans l'expérience ou le contrôle mais si les procédures sont suivies le potentiel d'apparition du défaut est minime.	<b>1 fois par an</b>
3	<b>Rare</b>	Est apparu une à deux fois dans l'expérience mais jamais lors du contrôle final des lots.	<b>1 fois tous les 10 ans</b>
1	<b>improbable</b>	Le défaut n'est jamais encore apparu selon l'expérience mais c'est théoriquement possible.	<b>&gt;10 ans</b>

Sévérité		
Valeur	Description	Critères
25	<b>CATASTROPHIQUE</b>	Effets avec risque sérieux sur la santé du patient et/ou peut initier un rappel de lot / produit stratégique en rupture de stock pas d'alternative  Effet avec impact sur la qualité / efficacité du produit ou la conformité réglementaire
16	<b>CRITIQUE (critique)</b>	Effets qui peuvent causer une maladie ou un mauvais traitement. Possible impact sur le produit /enregistrement d'un produit.
9	<b>Majeur (Important)</b>	Effets ne causent pas de risque sérieux pour la santé, défaut perçu par le patient (intégrité, produit cassé peut être dangereux si produit cytotoxique par exemple).  Conséquences qui montrent un en on maîtrise des procès et qui peuvent avoir impact sur d'autres produits (réclamations, blisters incomplet).
4	<b>Mineur (Légère)</b>	Effets ne causent pas de risques sur la santé, pas d'impact sur la qualité du produit.  Conséquences qui affectent les opérations quotidiennes.

### Déteçtabilité

5	<b>Non détecté</b>	Pas de possibilité de détecter le défaut pas de contrôle visuel, technique, manuel
4	<b>Juste détectable</b>	Le défaut peut être détecté lors des audits (absence de système de détection mais la détection est possible lors des audits, contrôle, spots et auto inspection)
2	<b>Bonne détectabilité</b>	Le défaut est détecté par un seul système de détection manuel validé (mesure directe du défaut, IPC). Une procédure est en place permettant de détecter le défaut par ex monitoring
1	<b>Haute degré de détectabilité</b>	Le défaut est immédiatement identifié par un ou plusieurs systèmes de détection indépendants et 100% fiable (détection par un système automatique validé qui mesure le défaut ; et deux ou plusieurs systèmes de détection manuels validés contrôles IPC et contrôle final par exemple)

Figure 19 : Grille de cotation pour une analyse de risque AMDEC-Processus

### III.2.5 Etape 4 : Application de la procédure d'analyse

Toutes les défaillances potentielles qui pourraient menacer la qualité des produits, suite à une mauvaise qualité hygiénique, ou suite à des défaillances relatives à des manipulations erronées pratiquées par les opérateurs ou suite à des circonstances techniques liées à la conception de l'appareillage, ont été identifiées. Les données disponibles ont également permis d'appréhender la gravité de chaque défaillance, sa probabilité d'occurrence et sa probabilité de non-détection afin d'évaluer la criticité : L'indice de priorité de risque, IPR, de chaque défaillance par la relation suivante :

$$\text{Criticité} = \text{IPR} = S \text{ (sévérité)} \times P \text{ (probabilité)} \times D \text{ (détectabilité)}$$

La formulation des données de l'analyse des modes de défaillance ; leurs effets et leur criticité été rubriquée dans des tableaux inextricables en matière d'information. Pour faciliter leurs lectures (voir le Tableau 6) :

- ❖ IPR : est l'indice de priorité du risque (criticité) avant la préconisation des actions proposées pour la réduction du risque.
- ❖ IPR' : est l'indice de priorité du risque (la criticité) après la préconisation des actions proposées pour la réduction du risque.
- ❖ S : Sévérité de l'effet du défaut avant la mise des actions préventives.
- ❖ S' : Sévérité de l'effet du défaut après la mise des actions préventives.
- ❖ P : Probabilité d'occurrence de l'apparition de la cause avant la mise des actions.
- ❖ P' : Probabilité d'apparition de la cause après la mise des actions.
- ❖ D : Probabilité de non détectabilité de la cause avant la mise des actions.
- ❖ D' : Probabilité de non détectabilité de la cause après la mise des actions.

Appréciation du risque									Maîtrise du risque				
Identification du risque		Analyse du risque						Évaluation	Réduction du risque / acceptation				
Étape du process ou activités	Événement Défaut(s) potentiel(s) « décrire ce qui peut aller mal »	Effet(s) (comment le défaut affecte la fonction de chaque étape)	sévérité (S)	Causes (Quelle est la cause première du défaut)	Probabilité (P)	Contrôles en place (quels sont les contrôles en place pour détecter ou prévenir le défaut)	Déteçtabilité (D)	Indice de priorité de risque avant actions IPR = PxSxD	Actions proposées pour réduire le risque	Probabilité (P')	sévérité (S')	Déteçtabilité (D')	Indice de priorité de risque après actions (IPR')
Les Locaux Système HVAC (Heating Ventilation Air Conditioning) Annexe 1	Pression dérèglée	Contamination microbienne et particulaire du produit/risque sur patient	25	Dysfonctionnement des ventilateurs. Colmatage des filtres	7	Manomètres. Comptage particulaire	2	350	Un programme de maintenance préventive. Sondes alarmantes du colmatage des filtres ou en cas de perforation (indiquer l'état des filtres).	25	3	1	75
		Contamination particulaire et microbienne du produit/ effet sur patient.	25	Portes et cloisons non étanches	5	Manomètres	2	250	Système Interlock sonore avec des boutons indicatif de la fermeture de la porte	25	3	1	75
	Pression, Température et Humidité	Contamination particulaire et microbienne du produit/ effet sur patient.	25	Coupure d'électricité	7	Alarme d'arrêt	2	350	Installation du groupe électrogène	25	5	1	125

	Température et Humidité	Contamination du produit/ effet sur patient	25	Dysfonctionnement du groupe d'eau glacée. Manque de Vapeur (arrêt de chaudière). Dysfonctionnement de système de purge. Arrêt de moteur de fonctionnement	7	Système informatisé GTC (Gestion Technique Centralisé). Thermomètre et manomètre Hygromètre Contrôle d'opérateur	2	350	Maintenance Préventive. Placer un système sonore indiquant la défaillance. Automatisé le système de contrôle.	25	3	1	75
Matière première	Produit fini contaminé	Risque sur le patient	25	Altération des sacs des matières vrac. Livraison non conforme.	5	Contrôle d'un échantillon de produit vient séparer de la matière vrac.	4	500	Procédure de vérification des réceptions des intrants. Contrôle du produit (début-milieu-fin).	25	5	1	125
Articles de conditionnement primaire (Flacons)	Flacon contaminé	Contamination du produit/effet patient	25	Contamination croisée chez fournisseur. Qualité du verre. Contamination à la réception de l'article ou au magasin.	5	Echantillon renvoyé au labo. Contrôle.	2	250	Audit fournisseur (exigeant les moyens de lutte contre la contamination croisée). Sensibiliser le personnel. Révision de procédures de réception.	25	3	1	75
		Contamination du produit/effet patient.	25	Lavage non conforme (manque d'eau). Colmatage des filtres 0,2µm d'air comprimé.	5	Manomètres	2	250	Maintenance préventive de la laveuse. Installation d'une station d'eau pour préparation des injectables pour la structure des céphalosporines. Contrôle des filtres d'air comprimé (test d'intégrité).	25	3	1	75

Personnel	Non habilité. Non former.	Contamination microbienne et particulière. Produit non conforme.	25	Manque d'effectif des personnels. Non-respect des procédures d'habilitations.	7	Des audits internes	4	700	Avoir un plan d'habilitation pour personnel. Mediafill test (s'assurer du respect des procédures). Formation continue.	25	3	2	150
Stérilisation et dépyrogénéation des flacons	Température non conforme	Flacons contaminés (présence d'endotoxines), Effet sur patient.	25	Dysfonctionnement des résistances. Colmatage des filtres. Anomalie moteur de soufflage	5	Enregistrement de température à l'aide des sondes thermocouples. Manomètres pour contrôle de pression.	2	250	Maintenance préventive (vérification approfondi des sondes d'enregistrement, changement des résistances et moteur de soufflage).  Systèmes d'alarme/monitoring des manomètres.	25	3	1	75
	Flacons pas bien refroidirent	Dégradation du principe actif. Changement de la texture de la poudre. Perte de produit.	25	Déséquilibre du système aéraulique (ventilateur, extracteur). La vitesse de tapis de transport des flacons est élevée. La température n'est pas homogène.	7	Manomètres.  Enregistrement de température	2	350	Programme de maintenance préventive.  Système de monitoring  Test d'intégrité des filtres	25	5	1	120
Remplissage des flacons Annexe 2	Microdoseuse non conforme	Poids erroné	25	Colmatage des filtres du piston. Non étanchéité du disque. Diminution de pression de soufflage de poudre.	7	Contrôle de poids encours de fabrication. Vérification du montage avant fabrication. Manomètre (pression de l'air comprimé).	2	350	Validation procédé (type de piston par rapport à la granulométrie de la poudre).  Maintenance préventive. Système monitoring en cas de diminution de pression.	25	5	1	120

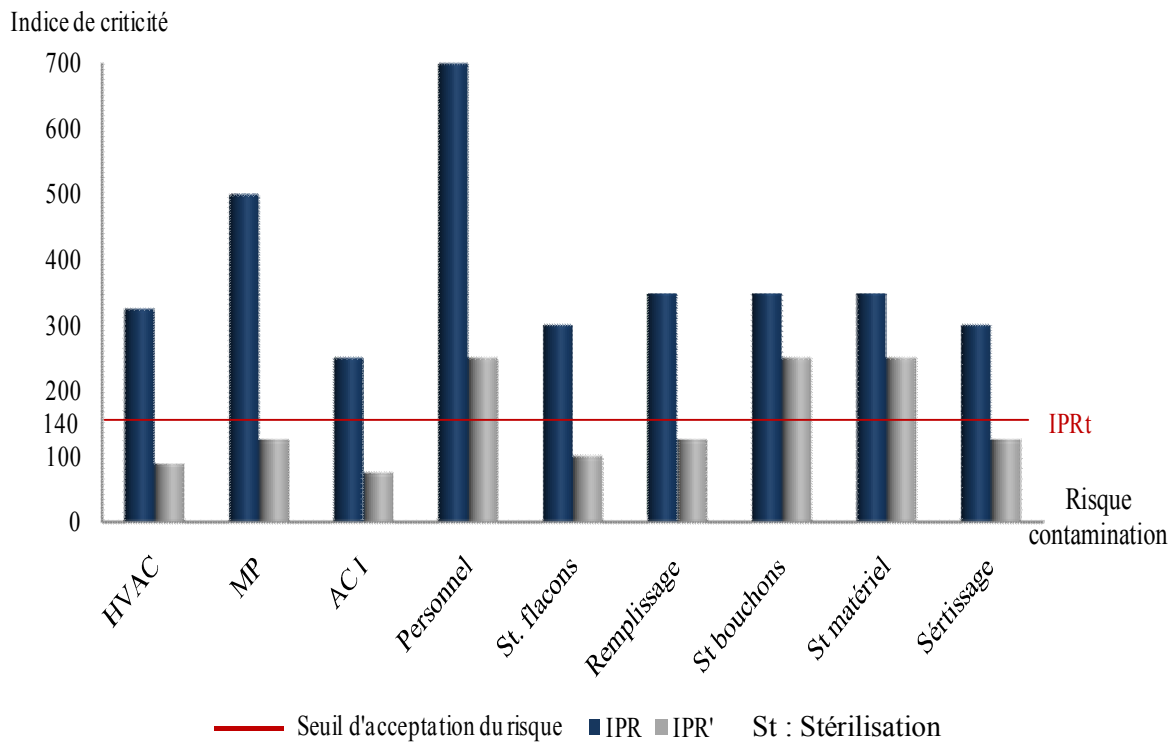
**Tableau 6 : Analyse de risque selon les modalités de l'AMDEC-processus**

Stérilisation des bouchons	Altérations des sacs. Bouchons mouillés après stérilisation.	Bouchons contaminés. Produit non conforme/ risque sur patient.	25	Mauvais stockage ou transport. Séchage non conforme.	7	Procédure de contrôle au réception. Contrôle d'opérateur visuel	2	350	Procédure de vérification des réceptions des intrants.  Double emballage pour éviter l'ouverture des sacs.	25	5	1	12
Stérilisation du matériel	Poudre trempée	Produit non conforme	25	Mauvais séchage du matériel par l'autoclave	7	Contrôle opérateur.	2	350	Augmenter la fréquence d'impulsions en diminuant le temps d'exposition. Mettre la microdoseuse en marche à vide pour sécher les matériaux.	25	5	2	25
Sertisseuse Annexe 2	Contamination de la zone sertissage (classe dans D).	Contamination du produit/ effet sur patient.	25	Perturbation du flux d'air.  Pression déréglée	5	Vérification de la vitesse d'air (colmatage des filtres) Manomètres.	2	250	Système d'alarme au niveau de la salle en cas de perturbation des flux ou diminution de pression.	25	5	1	12
		Contamination du produit/ effet sur patient.	25	Mauvaise manipulation d'opérateur	7	Procédure d'habilitation de l'opérateur	2	350	Formation continue de personnel. Contrôle Mediafill test chaque 6 mois.	25	5	1	12

### III.2.6 Etape 5 : La Hiérarchisation du risque

La hiérarchisation permet de classer les modes de défaillances et d'organiser leur traitement par ordre d'importance et permet de décider les actions prioritaires.

Les résultats récoltés à partir du Tableau d'analyse des risques par l'AMDEC-processus sont reproduit sous forme d'un histogramme pour démontrer l'évolution de l'indice de priorité du risque avant et après les action préventives proposées en fonction de l'étape du processus de fabrication des poudres stériles ainsi pour hiérarchiser les étapes en fonction de leurs niveaux de criticité.



**Figure 20 : l'évolution de l'indice de priorité de risque avant et après les actions préventives proposées.**

Quand la sévérité de l'effet est catastrophique (facteur 25) avec une probabilité fréquente, probable ou occasionnel, il s'agit d'un risque inacceptable (voir tableau 1), une action préventive s'avérer importante.

Un seuil d'acceptation du risque, appelé aussi un indice de criticité toléré (IPRt), est défini en interne comme suit :  $IPRt = P \times S \times D < 140$  avec  $P=7$ ,  $S=4$ ,  $D=5$ .

Cotation	Type de risque	Action
>140	Inacceptable	Immédiat
100<<139	Indésirable	A planifier en priorité
<100	Acceptable	A planifier non prioritaire
<20	Négligeable	Facultative

**Tableau 7 : Classification du risque de contamination en fonction des seuils de criticité**

A partir de la figure 20 et 21, on constate que tous les risques du processus de la ligne de production des poudres injectables stériles examinés présentent un IPR supérieur strictement à 140, c'est à dire risque inacceptable, cela impose que les actions préventives précédemment citées dans le tableau d'analyse AMDEC-processus doivent être appliquées et prennent une priorité d'action avant de lancer la production.

On remarque que l'IPR de la stérilisation des bouchons et du matériel, et les personnels est supérieure à 140 même si on a mis en œuvre des actions préventives donc l'application des actions complémentaires s'avérer importante.

### III. 2.7 Etape 6 : Suivi de la revue du risque

La revue du système permet de vérifier si les mesures prises pour la prévention des défaillances étudiées sont toujours adaptés. Elle conduite au moins une fois par an par l'équipe AMDEC qui va examiner le fonctionnement du système et statuer sur son efficacité.

Elle décide d'éventuelles actions à mener pour améliorer le manuel du plan de surveillance des risques (voir Tableau 8).

AMDEC N°	Processus ou activité	Date de début	Date de clôture	Date de la revue du risque	Observations

**Tableau 8 : Plan de surveillance des risques.**

Ce plan est rempli par le pharmacien responsable et le comité de la gestion du risque, en fonction de la criticité de l'étape du processus.

Dans l'objectif d'évaluer et de vérifier l'efficacité de l'analyse du risque effectué au sein de l'unité de fabrication des poudres stériles, une visite d'audit est nécessaire pour pouvoir suivre l'état d'avancement du projet et s'assurer de l'application des recommandations précédemment citées.

## **CONCLUSION :**

L' AMDEC est une méthode de prévention qui s'applique à une organisation, un processus, un moyen, un composant ou un produit dans le but d'éliminer, le plus en amont possible, les causes des défauts potentiel. C'est un moyen de se prémunir contre certaines défaillances selon certains critères (occurrence, détection, gravité). Les résultats de cette analyse sont les actions prioritaires propres à diminuer significativement les risques de défaillances potentielles. Il est évident que pour un succès significatif de cette approche, elle doit être formalisée sous forme de procédures de prévention générale avec l'utilisation de barrières de protection.

Cette analyse préalable des risques et dangers est réellement l'étape-clé de tout système de maîtrise des contaminations. Elle doit être intégrée dans le plan de management et couvre tous les secteurs de l'entreprise (achat, logistique, conception, fabrication, métrologie, qualification/qualité, déchets et environnements).



*Conclusion Générale*

La maîtrise des risques qualité est l'un des objectifs majeurs des entreprises, quel que soit leur secteur d'activité. Néanmoins lorsqu'il s'agit d'une entreprise pharmaceutique, cela revêt une plus grande importance, dans la mesure où le produit commercialisé est un médicament, ce qui par conséquent touche au domaine de la santé publique. La mise en place d'un système de gestion des risques stricte et rigoureux est donc nécessaire pour tout établissement pharmaceutique garant la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments mis sur le marché.

Pour gérer ses risques, l'industrie pharmaceutique s'inspire des outils définis dans l'ICH Q9, et reprend toutes les phases du management du risque Qualité. Il s'agit dans un premier temps d'apprécier le risque selon trois phases : l'identification, l'analyse et l'évaluation. Puis vient l'étape de maîtrise du risque par la mise en place d'actions correctives ou préventives, tenant en compte de la criticité et donc du niveau de priorité. Enfin, la revue du risque s'assure que les moyens mis en œuvre permettent effectivement de maîtriser le risque à un niveau acceptable. La gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique a pris une importance croissante au cours des dernières années, notamment par la fabrication de produits hautement actifs. La contamination croisée est un dommage qui peut survenir à toute étape de la vie du médicament et qui génère des conséquences chez le patient et pour l'entreprise mise en cause.

La récente mise à jour des BPF et FDA concernant la gestion du risque de contamination croisée des produits hautement sensibilisants (pénicillines, céphalosporines), démontre bien l'importance de ce sujet au sein des industries de santé. Ces nouvelles recommandations nécessitent l'implication des industries afin qu'elles connaissent vraiment les produits qu'elles manipulent, leurs limites d'installation, les procédés et les équipements utilisés. L'objectif est de fabriquer des médicaments de qualité, de manière rentable et tout en préservant la santé du patient. En vue de cet objectif, un processus de management du risque est nécessaire pour démontrer que le risque de contamination croisée est réduit à un niveau acceptable.

Sans faire appel à un expert du management du risque, l'application de cette démarche semble donc être à la portée de tout site pharmaceutique, appuyée par les données de l'ICH Q9 et la constitution d'une équipe pluridisciplinaire recouvrant les domaines de compétences nécessaires. Cette implantation s'avère d'autant plus facilitée si la méthode est formalisée lors des premiers cas de risques traités au sein de l'entreprise, par le service Assurance Qualité par exemple, de façon à pouvoir servir de base aux études ultérieures.



## RESUME

**Titre :** Gestion du risque en industrie pharmaceutique

**Auteur:** Rajae CHGHAF

**Mots clés :** ICH Q9, Risque qualité, AMDEC, Industrie pharmaceutique.

Cette thèse présente l'organisation générale de l'ICH, l'approche de management du risque tel que défini par l'ICH Q9 et ses outils d'application dans l'industrie pharmaceutique.

Tout en se projetant sur un exemple concret, une analyse préventive du risque de contamination croisée a été menée sur la ligne de production des poudres injectables stériles des céphalosporines à l'aide de l'outil de performance industrielle AMDEC-processus, avant d'entamer la fabrication. Un plan d'actions a été proposé visant la formalisation des procédures d'intervention en cas de défaillance pour mieux, non seulement, augmenter la productivité de la ligne en diminuant le temps d'arrêt, mais aussi maîtriser les risques potentiels liés à la qualité des médicaments et bien évidemment, par la suite, la sécurité des patients.

La mise en place d'un système de management des risques stricte et rigoureux est donc nécessaire, dans l'industrie pharmaceutique, pour pouvoir subvenir aux défaillances pouvant altérer la qualité, la sécurité et l'efficacité tout au long du cycle de vie d'un médicament

## ABSTRACT

**Title:** Quality risk management in pharmaceutical industry

**Author:** Rajae CHGHAF

**Keywords:** ICH Q9, Quality risk management, AMDEC-process, pharmaceutical industry.

In this study, it was cleared the mean approach of the risk assessment defined in the organization of ICH Q9 including the tools applicable on pharmaceutical industries.

To project the system efficiently, a preventive risk analysis was carried out on a across contamination that could be manifested on a line production of sterile injectable powders of the cephalosporin by using the FMECA process tool. This analysis lead to establish an action plan that was proposed to write down all the procedures of interventions that should be entertained in case of wrong turn or failure of the production before it happens, not only to maintain the productivity but also to control the potential risks related to the quality of the drug, at the same time, the security of the patients.

The implemented of a strict and rigorous risk management system is necessary, in the pharmaceutical industry in order to meet the failures that can affect the quality, safety and efficiency throughout the life cycle of a drug

## ملخص

العنوان : إدارة الأخطار في الصناعة الصيدلانية

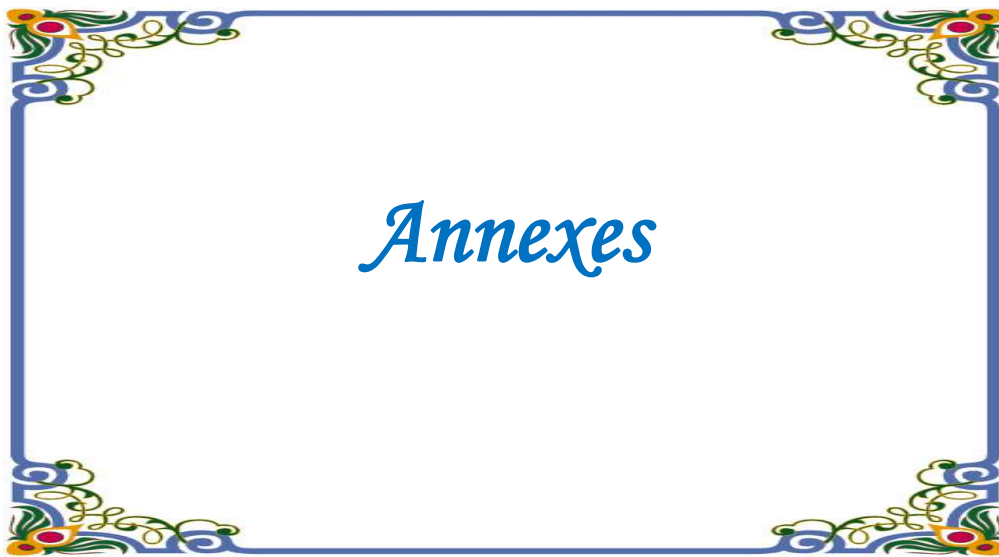
من طرف : رجاء شغف

الكلمات الأساسية : ICH Q9، الأخطار، الجودة، AMDEC، الصناعة الصيدلانية

هذا التقرير يقدم التنظيم العام لـ ICH والنهج المتبع لإدارة الأخطار كما هو معروف من طرف ICH Q9 وكذلك آليات تطبيقها في الصناعة الصيدلانية.

من أجل ذلك قمنا بتطبيق مثال ملموس وتحليل استباقي لخطر الثلوث على خط إنتاج الأدوية المعقمة لسيفالوسبورين بالاعتماد على آليات أمديك قبل البدء في التصنيع وقد اقترحنا خطة عمل تفضي إلى ترسيم إجراءات في حالة حدوث أي خلل ليس فقط لزيادة الإنتاجية وتقليل وقت التوقف، بل للتحكم في الأخطار المحتمل وقوعها المرتبطة بجودة الأدوية بدون إهمال سلامة المرضى.

من المهم تطبيق نظام صارم ودقيق لإدارة المخاطر في صناعة الأدوية لمعالجة الأخطار التي يمكن أن تؤثر على الجودة، السلامة والكفاءة في جميع مراحل حياة الدواء.



## ANNEXE I

### **1 Objectif:**

Le but de cette étude est d'évaluer et contrôler les paramètres critiques du système de traitement d'air.

### **2 Champ d'application:**

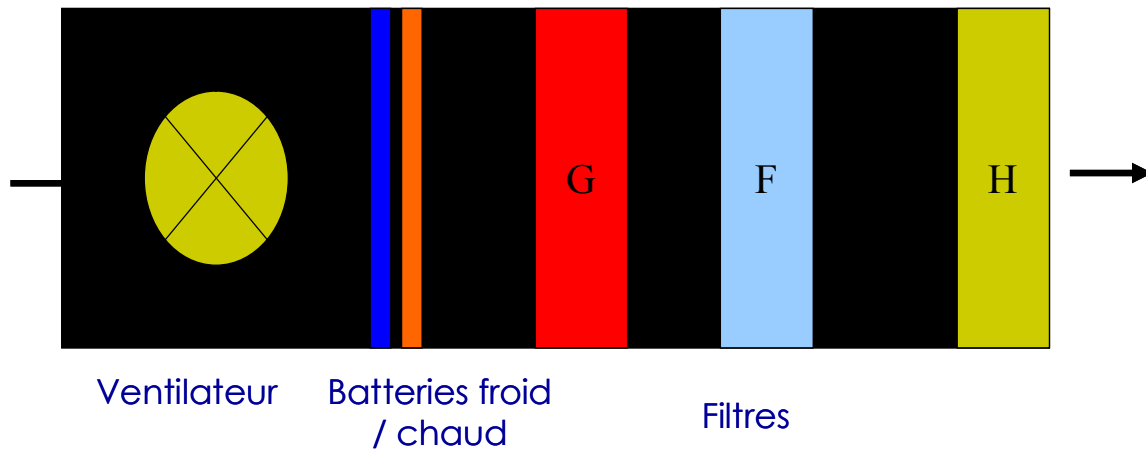
Cette procédure s'applique au système de traitement d'air.

### **3 Abréviations et définitions:**

MN	Maintenance
Risk management	Méthode qui permet d'évaluer et de contrôler les paramètres critiques du fonctionnement d'un système et son impact sur la qualité du produit
FMECA	Failure Mode Effect and Criticality Analysis
PD	Production

**4 Procédure:**

Cartographie du système: schéma de production globale du système de traitement d'air.



**Probabilité de survenue d'une anomalie:**

Probabilité (P)	Risque
1	Rare
2	Peu fréquent
3	Fréquent
4	Très fréquent

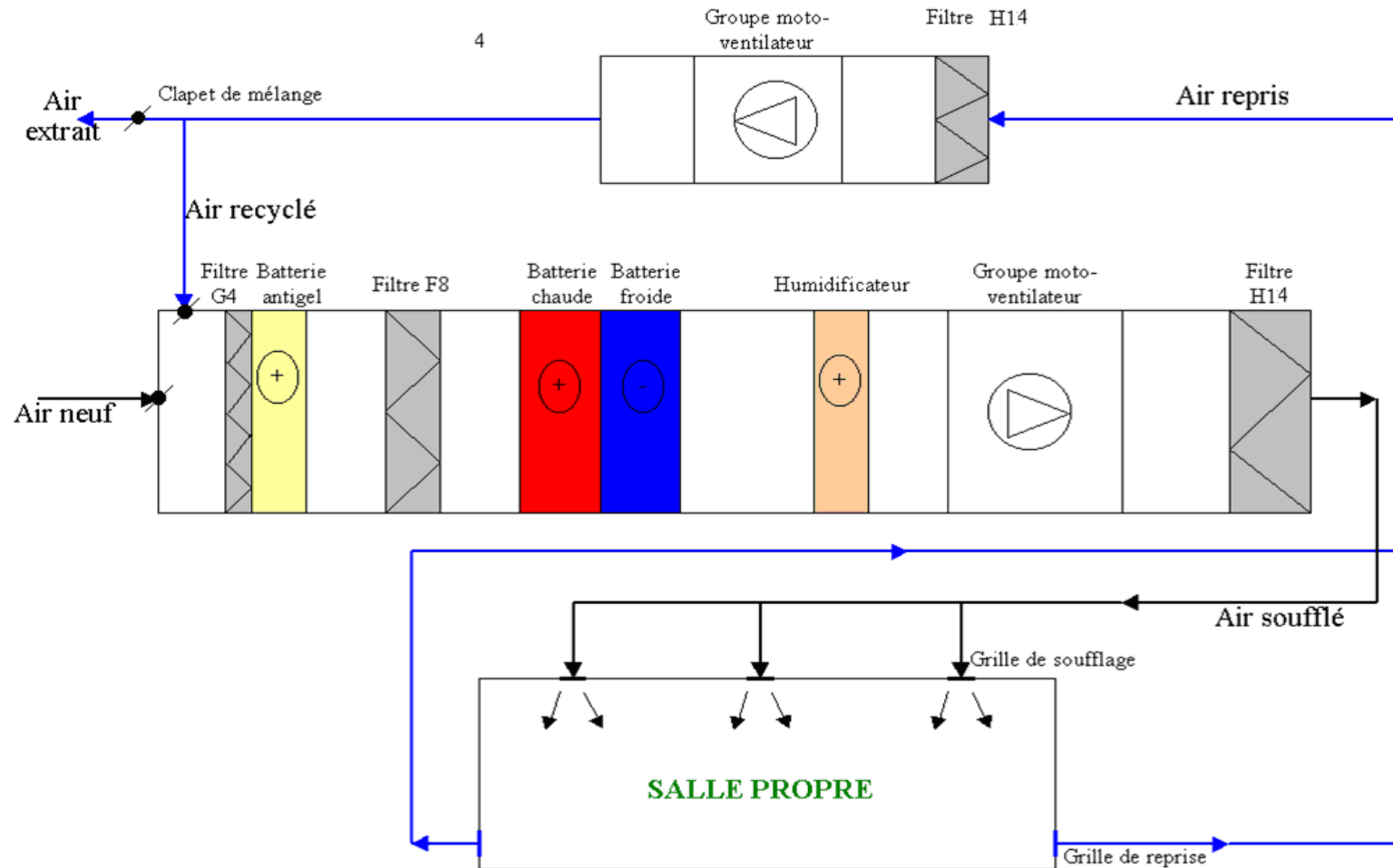
**Impact de l'anomalie sur le produit ou le processus:**

Impact (I)	Degré d'impact
1	Petit
2	Moyen
3	Grand
4	Très grand

**Risque ou criticité: C = P x I**

<b>P</b>					
4	<b>II</b>	<b>II</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	
3	<b>III</b>	<b>II</b>	<b>II</b>	<b>I</b>	
2	<b>III</b>	<b>III</b>	<b>II</b>	<b>I</b>	
1	<b>III</b>	<b>III</b>	<b>III</b>	<b>II</b>	
	1	2	3	4	<b>I</b>

Risque ou criticité (C)	Degré de criticité ou du risque
III	Bas
II	Haut
I	Critique



**Gestion du risque en industrie pharmaceutique**

	<b>ETAPES OU EQUIPEMENTS</b>	<b>ANOMALIES POSSIBLES</b>	<b>RISQUES</b>	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>ACTIONS CORRECTIVES</b>	<b>ACTIONS PREVENTIVES</b>
<b>1</b>	<b>CTA (Filtration: filtres G4/F8/H14)</b>	- Colmatage (non cascade des filtres) - Non -intégrité	Air non traité: contamination microbienne et particulaire	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>II</b>	- Changer les filtres - Démontage et nettoyage pré filtres - Démontage des filtres qui ont dépassé leur perte de charge limite - Nettoyer les parties accessibles des caissons de filtration - Nettoyer le cadre de montage et son plan de joints - Mettre en place le filtre neuf et serrer progressivement en suivant les recommandations du fournisseur du filtre	- Prévoir des sondes de contrôle de colmatage avec un système d'alarme - Vérifications mensuelles pour les filtres de catégorie G et F, semestrielles pour les filtres de catégorie H - Entretien suivant le comportement au colmatage ou suivant une périodicité systématique sauf pour le test des filtres THE qui a lieu tous les 2 ans
<b>2</b>	<b>Ventilateurs</b>	- Pression différentielle - Noter toutes les anomalies telles que bruits, vibrations					-Etat des pales - Absence de jeu sur les axes du moteur et du ventilateur - Tension et état d'usure des courroies	- Nettoyer les pales - Dépoussiérer l'intérieur de la volute et les tronçons de gaine de raccordement - Opération d'alignement des axes du moteur et du ventilateur (si pertinent) -Opération de graissage des roulements (si nécessaire) - changement des courroies
<b>3</b>	<b>Batteries chaudes et froides</b>	- Arrêt producteur d'eau glacée d'où dysfonctionnement des batteries	Augmentation des Températures et humidités	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>I</b>	- Mettre en place un système d'eau glacée et une alarme -Etat de propreté de l'échangeur et des ailettes -Fonctionnement des vannes de régulation suivant les instructions du constructeur -Dans le cas d'une batterie froide :état du bac de récupération des condensateurs et de sa pompe d'évacuation , si elle existe et état de la sonde à détection du givre	- Maintenance préventive -Nettoyer les ailettes de la batterie -Dépoussiérer l'intérieur du caisson -Dans le cas d'une batterie froide : nettoyer le bac de récupération des condensats et de son évacuation

4	<b>Humidificateurs</b>	- Arrêt producteur d'eau glacée d'où dysfonctionnement des batteries	Augmentation des Températures et humidités	2	4	I	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mettre en place un système d'eau glacée et une alarme</li> <li>-La propreté du bac de récupération</li> <li>-L'amorçage du siphon</li> <li>-L'absence d'eau hors du caisson</li> <li>-Mesurer la dureté d'eau</li> <li>-Pour l'humidificateur à ruissellement, le bon fonctionnement de circulation</li> <li>-Pour l'humidificateur à pulvérisation le bon état des buses ou des injecteurs</li> <li>-Pour l'humidificateur à électrodes état d'usures de ces dernières</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maintenance préventive</li> <li>-Nettoyer les buses de pulvérisation ou les injecteurs, le séparateur des gouttelettes et le bac de récupération</li> <li>-Dépoussiérer l'intérieur de caisson</li> <li>-Désinfecter l'ensemble de l'appareil</li> <li>-Changer les électrodes si nécessaires</li> </ul>
5	<b>Transfert vers CTA/Distribution</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fuite au niveau des flexibles</li> <li>-Examen visuel de l'état extérieur des conduites et de leur calorifugeage</li> <li>- fuites éventuelles au niveau de raccords</li> <li>-Etat général et de propreté des bouches de soufflage et de reprise</li> </ul>	Chute de débit (chute de pression, taux de renouvellement perturbés)	1	1	III	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réparer la fuite</li> <li>-Bon fonctionnement des registres, des clapets, des volets des bouches de soufflage et de reprise</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivre la pression, le débit et le taux de renouvellement</li> <li>-Un nettoyage périodique des parties accessibles (grilles de soufflage, diffuseurs-plafonniers, grilles de reprise etc.</li> </ul>

L'étude montre les points critiques (le "I" est le plus critique) et les étapes du processus auxquelles nous devons prêter une attention extrême lors du travail routinier, et qui devraient être contrôlées lors de la validation du processus.

Ce tableau nous montre que les points les plus critiques sont ceux qui ont un impact sur la température et l'humidité comme les batteries chaudes et froides et les humidificateurs. Pour cela, ces derniers doivent être bien contrôlés.

## Annexe 2

### Analyse de criticité des équipements:

#### Probabilité de survenue d'une anomalie:

Probabilité (P)	Risque
1	Rare
2	Peu frequent
3	Frequent
4	très frequent

#### Impact de l'anomalie sur le produit ou le processus:

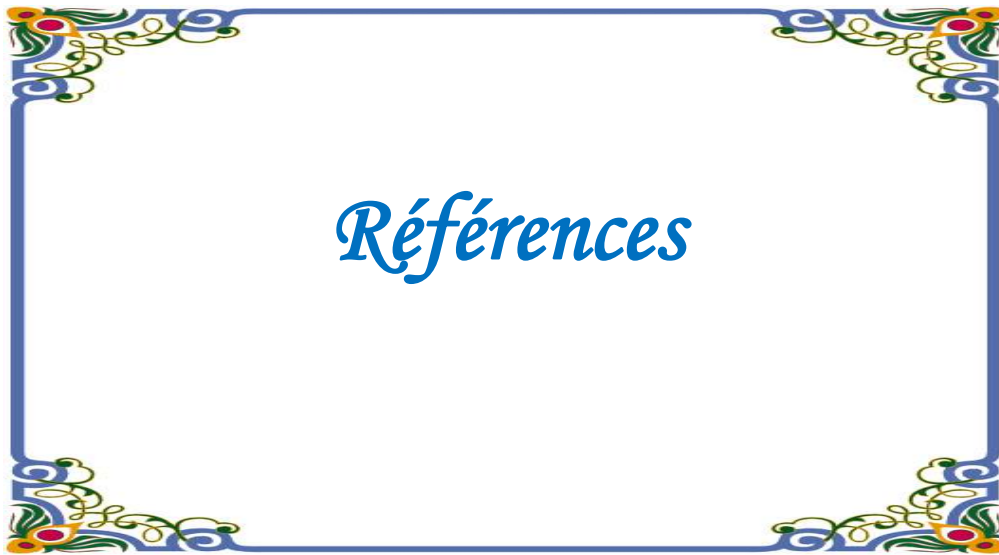
Impact (I)	Degré d'impact
1	Petit
2	Moyen
3	Grand
4	Très grand

Risque ou criticité:  $C = P \times I$

<b>P</b>					
4	<b>II</b>	<b>II</b>	<b>I</b>	<b>I</b>	
3	<b>III</b>	<b>II</b>	<b>II</b>	<b>I</b>	
2	<b>III</b>	<b>III</b>	<b>II</b>	<b>I</b>	
1	<b>III</b>	<b>III</b>	<b>III</b>	<b>II</b>	
	1	2	3	4	<b>I</b>

Risque ou criticité (C)	Degré de criticité ou de risque
<b>III</b>	Bas
<b>II</b>	Haut
<b>I</b>	Critique

<b>Equipements</b>	<b>Anomalies possibles</b>	<b>Risques</b>	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>
Laveuse (GILOWY)	-blocage descente flacon. -défaut élévation flacon. -baisse température.	- mauvaise lavage des flacons.	1	4	4
Tunnel (GILOWY)	-anomalie Resistances. -anomalie moteur soufflage. -anomalie moteur refoulement.	-mauvaise depyrogenisation.	1	4	4
Micro doseuse (ZANASSI)	-blocage étoile. -dosage erroné.	-poids non conforme du produit.	2	3	6
Sertisseuse (IMA)	-mal sertissage. -dysfonctionnement des capteurs.	-des capsules mal sertissez. - produit non conforme.	2	3	6
Etiqueteuse (BOSCH)	-décalage étiquette. - problème compostage	- produit non conforme.	2	3	6
Autoclave (CELESTER)	- la non performance de la stérilisation.	-contamination	1	4	4
Générateur de vapeur électrique	-anomalie des manomètres de pression. -anomalie de la chaine de température.	- produit non conforme.	1	3	3



*Références*

- [1] **ICH Q9** Quality Risk Management. International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2005.
- [2] **Ray J.** Gérer les risques, pourquoi ?, comment ? Afnor. 2010.
- [4] **OMS**, «L'harmonisation mondiale et l'ICH», WHO Drug information, Vol. 14, N°3, 2000.
- [6] **SYKESI** .How is ICH Q9 implemented in the industry? STP PharmaPratiques, 18(5), Sep/Oct. 2008.
- [7] **FLOCH C.**ICH Q8, Q9, Q10 : STP Pharma Pratiques, 18(5), Sep/Oct. 2008.
- [8] **KERVEN G-Y., & RUBISE P.**L'archipel du danger-Introduction aux cyndiniques. Paris: Eyrolles, 2001.
- [9] **FLANAGAN R., & NORMAN G.** Risk management and construction, Blackwell science Ltd, 1999.
- [10] **Bonne pratiques de fabrication.** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bulletin officiel N°2014/1 bis.
- [11] **BISSON J.** Management des risques dans la conduite de projet, Edition AFNOR, collection « à savoir », 2003.
- [12] **MADERS J., & MASSELIN J.** Contrôle interne des risques-cibler, évaluer, organiser, piloter, maîtriser, Editions d'organisation, 2005.
- [13] **KANABAR V.** Project risk Management: step-by-step, Guide to reducing project risk, Copley publishing group, 2007.
- [14] **ROUSSEL P., GUEZ P., MOLL M-C.** Méthodes et outils de la gestion des risques dans les organisations de santé. Science directe, 2008.
- [16] **XAVIER M., PATRICE C & COLL.** Management des risques pour un développement durable. Dunod. 2009

- [17] **GAUTRET G.** Le risque chimique. Dunod.2008
- [18] **Quality Risk Management - Frequently Asked Questions (FAQ)**, ICH Q9 Experts Working Group, juil 2006.
- [19] **LABILLE C et al.** Gestion des risques qualité dans les industries de la santé, STP Pharma, volume 19, N°15, 369-397.2009
- [20] **FLAUS J-M.** Analyse des risques des systèmes de production industriel et de services Lavoisier, 2013.
- [21] **FOOD & DRUG Administration.** Guidance pour l'industrie, « de gestion des risques Q9 qualité » par le département américain de la santé et des services sociaux, centre de recherche sur les médicaments et l'évaluation, Juin 2006.
- [22] **ZWINGELSTEIN, G.** Diagnostic des défaillances. Paris : Editions HERMES, 1995.
- [23] **DYADEM.** La protection des personnes et de la rentabilité TM simplifiée des solutions d'analyse des risques.
- [24] **MARVIN R.** Analyse des risques préliminaire, fiabilité de système. Théorie Rausand (2<sup>nd</sup> édition), Wiley, 2004.
- [25] **LENOTTE, A WAUQUIER, BOHRER G., BOUMENDIL L., CHEVALLIER D., CONIN, J-P S. JEANTIET, KOENING C., LABILLE C., PAOLI F., & SIEGWALT F.** S'orienter dans le méli-mélo des outils de gestion des risques. Septembre-Octobre 2008.
- [26] **CEI 61882.** Analyse des risques exploitabilité (HAZOP).
- [27] **BOLLIN F.** Mise en place de la méthode HAZOP au sein d'un atelier de fabrication. Master 2PIF2P, université de pharmacie de Grenoble, 2014.
- [28] **BOUTOU O.de l'HACCP à ISO 22000.** AFNOR 2ème édition, 2008.

- [29] Présentation générale de la méthode HACCP, STP Pharma pratiques, Vol 18, n°1, annexe 6. Jan/Fév. 2008.
- [30] **Codex Alimentarius, CAC/ RCP 1-1969. Rév.4, 2003.**
- [31] **AFNOR.** Analyse de la norme NF X 60-510. Saint Denis La Plaine (FRA), 1986.
- [32] **GOGUE F.** La maîtrise de la qualité. Ed, Economica;pp 28, 1991.
- [33] **ERNOUL R.** Le grand livre de la qualité. Management par la qualité dans l'industrie, une affaire de méthode, AFNOR., 2010
- [34] **Landy G.** AMDEC guide pratique 2 éd., Saint Denis la Plaine (FRA) : AFNOR (Saint Denis la Plaine - FRA), 2007
- [35] **KELADA J. L'AMDEC.** Ecole des hautes études commerciales, 1998.
- [36] **DURET D., PILLET M.** Qualité en production, De l'ISO 22000 à Six Sigma. Eyrolles 3ème éditions, 2005.
- [37] NF V 01-006: Place de l'HACCP et application de ses principes pour la maîtrise de la sécurité des aliments et des aliments pour animaux, La Plaine Saint-Denis: l'Association Française de Normalisation (AFNOR). 2008
- [38] **VORELY, G.** Failure mode d'analyse de qualité et de la gestion. 26 mai, 1999.
- [39] **AFNOR.** X 60 510. Techniques d'analyse de la fiabilité des systèmes. Procédures d'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE). Décembre 1986.
- [40] **PITET, L.** La qualité à l'officine : les essentiels du pharmacien, wolters Kluwer, édition 2008.
- [42] **WILKINS, Julian.** A science and risk based approach to pharmaceutical production: The Risk-MaPP Baseline guide, ISPE.
- [43] **GAFFENY, Alexander.** Antibiotics must be manufactured separately from penicillin, FDA Says. Regulatory Affairs Professionals Society. April 17, 2013.

- [44] **GMP News.** New FDA Guidance for the prevention of cross contamination of Beta-lactam Antibiotics. European Compliance Academy. April 4, 2013.
- [45] **FDA.** Guidance for industry- Non penicillin Beta-lactam Drugs: A cGMP Framework for preventing cross-contamination. 2013

#### **WEBOGRAPHIE**

- [3] Site officiel de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé, anciennement appelé AFSSAPS), [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
- [5] Site officiel de l'ICH, [www.ich.org](http://www.ich.org)
- [15] [bounie.polytech-lille.net](http://bounie.polytech-lille.net)
- [41] [www.financenews.ma-pharma5](http://www.financenews.ma-pharma5). Consulté le 12.02.2016

# *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

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

## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

### أقسم بالله العظيم

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

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 51

سنة : 2016

## تسيير الأخطار في الصناعة الصيدلانية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيدة: رجاء الشغف**

المزدادة في: 28 أكتوبر 1990 بفاس

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: ICHQ9 – أخطار الجودة – AMDEC – الصناعة الصيدلانية.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عبد العزيز بوكلوز أستاذ في علم التطبيقات الصيدلانية
مشرف	السيد: يحيى الشراح أستاذ في علم الصيدلة
أعضاء	السيد: يونس رحالي أستاذ مبرز في الصيدلة الغالبية
عضو شرقي	السيد: مصطفى بوعطية أستاذ مبرز في الكيمياء التحليلية
	السيد: محمد أكيود مكلف بتسيير الجودة